

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1921-1922. — N° 121

Des acquisitions récentes
sur la
BIOLOGIE DES ASCARIS

Cycle intraviscéral -- Action toxique -- Réactions humorales

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 23 Juin 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Roger TREILLE

né le 27 février 1884, à Saint-Etienne (Loire)



LYON

—
Imprimerie Jean DEPRELLE
ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

—
1922

Des acquisitions récentes
sur la
BIOLOGIE DES ASCARIS

Cycle intraviscéral -- Action toxique -- Réactions humorales

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 23 Juin 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Roger TREILLE

né le 27 février 1884, à Saint-Etienne (Loire)



LYON

Imprimerie Jean DEPRELLE

ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

1922

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire. M. HUGOUNENQ
Doyen. MM. J. LÉPINE
Assesseur. ROQUE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{ MM. TEISSIER ROQUE BARD TIXIER BERARD COMMANDEUR ROLLET NICOLAS LÉPINE (J.) WEILL POLLOSSON (A.) LANNOIS ROCHET NOVE-JOSSERAND CLUZET HUGOUNENQ MOREL MOREAU GUIART LATARJET POLICART DOYON COLLET MOURIQUAND PAVIOT VILLARD ARLOING (F.) ETIENNE MARTIN COURMONT (P) PIC FLORENCE A.
Cliniques chirurgicales	{
Clinique obstétricale et Accouchements	
Clinique ophtalmologique	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique neurologique et psychiatrique	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies des femmes	
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	
Clinique des maladies des voies urinaires	
Clinique chirurgicale des maladies des enfants	
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	
Chimie biologique	
Chimie organique et Toxicologie	
Matière médicale et Botanique	
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	
Anatomie	
Histologie	
Physiologie	
Pathologie interne	
Pathologie et Thérapeutique générales	
Anatomie pathologique	
Chirurgie opératoire	
Médecine expérimentale et comparée	
Médecine légale	
Hygiène	
Thérapeutique	
Pharmacologie	

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargés d'un cours de :	Pathologie externe	VALLAS
—	Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
—	Chimie minérale	BARRAL
—	Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Botanique	BRETIN
Embryologie	HUVELACQUE
Orthopédie	LAROYENNE
Puériculture et hygiène de la première enfance	CHATIN
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	GARIN	DUROUX	CORDIER
BRETIN	SAVY	HUVELACQUE	ROUBIER
LERICHE	FROMENT	TRILLAT	FAVRE
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT	MURARD
TAVERNIER	PIERY	FLORENCE G.	BONNET
CADE	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé des fonctions

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOREL, Président ; FAVRE, Assesseur
MM. GARIN et BONNET, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE, DE MA MERE,

DE MON FRERE, DE MA FILLE

A MA TANTE, A MA FEMME, A MES FILS

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE FAVRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GARIN

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE BONNET

Je dédie ce travail.

Des acquisitions récentes

SUR LA

BIOLOGIE DES ASCARIS

*Cycle intra-viscéral -- Action toxique -- Réactions
humorales*

INTRODUCTION

La première pensée qui nous a animé quand nous avons entrepris ce travail, a été celle de voir par nous-même, expérimentalement, quelle pouvait être, sur l'organisme animal et par analogie chez l'Homme, l'influence pathogène de l'Ascaris, le plus banal des vers intestinaux.

Que devons-nous penser des doctrines anciennes qui faisaient aux vers une si large part dans la genèse de nos maux et des doctrines hier encore émises qui les innocentaient au point d'en faire, au lieu de parasites, des commensaux, presque des « invités » !

L'orientation antérieure de nos études sur les sciences biologiques, nous a naturellement déterminé à rechercher dans l'étude de la Biologie la solution de ce problème. Notre excellent ami, M. le Professeur agrégé Garin, consulté à ce sujet, nous a engagé à prendre connaissance d'abord, avant d'expérimenter personnellement, des nombreux travaux sur cette question (Biologie des *Ascaris*) parus ces dernières années.

Il ne nous dissimulait pas les difficultés que nous aurions, à faire œuvre vraiment nouvelle, dans un domaine si récemment exploré, avec l'aide des techniques les plus nouvelles, mais nous ouvrait très aimablement la porte de son laboratoire.

Nous avons parcouru tous les travaux que nous avons pu nous procurer concernant la Biologie des *Ascaris*, cela nous a permis de rassembler un faisceau de faits réellement objectifs, cueillis dans des domaines divers (Zoologie, Biochimie, Pathologie générale), mais qui tous contribuent à affirmer les rapports étroits et évidemment hostiles que l'inoffensif *Ascaris* contracte avec son hôte.

La Biologie nous montre, en effet, qu'à l'état larvaire, l'*Ascaris* a besoin du sang de son hôte pour se développer et qu'il ne fait rien moins qu'accomplir un circuit dans tout son organisme, à l'intérieur même de sa circulation, de ses viscères, de ses tissus, puisant à même dans le milieu humoral.

Nous voyons ensuite, qu'adulte, l'*Ascaris* peut produire des troubles par ses migrations anormales, mais que surtout, il intoxique l'organisme de son hôte par ses déchets, tandis qu'il continue à vivre aux dépens de sa propre substance, en l'espèce, la muqueuse intestinale.

Nous apprenons enfin que l'organisme ne reste pas indifférent à cette intoxication et qu'il réagit par des modifications de son milieu humoral et parfois par des manifestations plus violentes, de type anaphylactique, qui peuvent avoir une expression clinique.

Nous avons constaté que les nombreux travaux dans lesquels ont été exposés ces faits, sont restés jusqu'à présent épars ; souvent même, les uns ignorant les autres. Dans chaque ordre de faits, cependant, nous avons rencontré des travaux d'ensemble, tels que ceux de Ransom, concernant le Cycle larvaire ; la remarquable thèse de Simonin sur l'intoxication vermineuse. Parmi les nombreux travaux consultés, ce sont là ceux qui nous ont fourni les éléments les plus précieux et ceux auxquels nos lecteurs pourront se reporter avec le plus de profit.

Signalons, en passant, qu'en ce qui concerne le Cycle Larvaire des *Ascaris*, tous les travaux parus jusqu'à ce jour, sont des travaux étrangers : anglais, allemands et américains (des travaux entrepris dans les laboratoires de M. le Professeur Brumpt, à ce sujet, n'ont pas encore été publiés) ; notre thèse renferme la première analyse un peu détaillée de ces découvertes, dans la littérature scientifique française.

Nous avons pensé qu'en exposant ces travaux et en synthétisant toutes les études récentes parues sur la Biologie de l'*Ascaris*, au point de vue toxique et humoral, nous comblerions une lacune, en reliant des travaux épars. C'est en cela que nous bornons, actuellement, notre contribution personnelle, pensant faire ainsi œuvre plus utile qu'en répétant, sous couleur d'originalité, des expériences déjà solidement établies.

Les recherches que nous avons faites ont porté sur les publications de ces 20 dernières années — quelquefois même sur des travaux antérieurs — mais dans cette étude, nous ne ferons état que des travaux les plus récents. Nous avons pris comme limite la plus éloignée, l'année 1910. Cette limite peut paraître arbitraire, mais elle enveloppe la période la plus féconde dans l'expérimentation sur les Ascaris : Etude du cycle larvaire, nouveauté d'hier (1916-1917) — de la toxicité dont les premiers jalons ont été posés en 1905, mais qui n'a été faite systématiquement que dès 1910, par Weinberg et ses élèves — du rôle humoral, dont la connaissance est fonction des dernières découvertes de la pathologie générale.

Suivant l'ordre qui nous a semblé le plus logique, nous envisagerons successivement :

A. — Le point de vue bio-zoologique.

1° La vie larvaire avec son cycle dans l'organisme de l'hôte ;

2° La vie adulte, avec l'étude des moyens d'existence du parasite.

B. — Le côté bio-chimique, avec l'étude synthétique de l'intoxication expérimentale et des réactions toxiques dans l'organisme humain.

C. — L'élément humoral qui traduit la réponse de l'organisme aux offensives directes ou indirectes du parasite.

Notre étude, ayant trait exclusivement aux acquisitions les plus récentes sur l'Ascaris, nous ne croyons devoir nous étendre sur la morphologie de cet helminthe. Nous en rappellerons simplement les caractéristiques essentiel-

les, ayant en vue, bien entendu, exclusivement l'*Ascaris* humain ou *Ascaris lombricoïdes*.

C'est un Nématode, c'est-à-dire un ver cylindrique de grosseur relativement considérable, puisque la femelle est longue de 20 à 45 centimètres sur une largeur moyenne de 6 millimètres, tandis que le mâle a de 16 à 25 centimètres de long sur 3 à 4 millimètres de large (Guiart).

Examiné mort, il se présente avec une certaine rigidité le fixant dans une forme allongée. Sa couleur est blanchâtre. Les deux extrémités sont effilées, surtout l'extrémité postérieure un peu contournée en hameçon chez le mâle, tandis qu'elle est rectiligne chez la femelle. L'extrémité antérieure est constituée par une bouche à trois lèvres chitineuses, un peu saillantes en bourrelet trilobé. Ces lèvres limitent entre elles une cavité, *infundibulum buccal* ou *pharynx*, continué par un *œsophage* et un *intestin* séparés par un *sphincter*. La terminaison de l'intestin ou *rectum* s'ouvre à l'extrémité postérieure du ver. Il existe ainsi chez le mâle un *cloaque* grâce à l'aboutissement du canal éjaculateur en ce même point — tandis que chez la femelle cet orifice est nettement séparé de la vulve qui est située sur la face ventrale vers le tiers antérieur du corps en une région légèrement rétrécie ou ceinture.

Nous nous sommes efforcé de faire l'étude de l'*Ascaris lombricoïdes* (ou humain), mais le plus souvent l'expérimentation n'a pu se servir que d'*ascaris* de provenance animale (*mégalocephala* surtout) et il faut admettre, par analogie, sinon l'identité absolue entre les troubles produits par l'*Ascaris mégalocephala* et ceux attribuables au *Lombricoïdes*, au moins une similitude de processus et un mode d'action sensiblement voisin. La

comparaison de la clinique avec l'expérimentation nous montrera, à la fois, les analogies et les différences. Au surplus, nous bornerons-nous le plus souvent à exposer des faits le plus objectivement que possible. Parmi les expériences, nous avons dû faire un choix, nous nous sommes efforcé de le faire sans idées préconçues, éliminant telle expérience, non pas parce qu'elle n'agréait pas à notre conception personnelle, mais parce qu'elle n'était pas établie sur des données suffisamment précises, ou parce qu'elle n'apportait aucun élément nouveau. Le plus possible, nous laisserons parler les faits.

CHAPITRE I

Les “ Migrations Larvaires ” de l'*Ascaris* dans l'organisme de son hôte

Rien ne semblait plus simple, jusqu'à ces dernières années, que la biologie de l'*Ascaris*. Exempt de métamorphoses, comme d'ailleurs les autres Nématodes, il est ingéré en tant qu'œuf par son hôte et rejeté le plus souvent, sous cette même forme ou à l'état de cadavre. Si on en exempte sa vie embryonnaire — à l'intérieur de l'œuf — toute l'existence de l'*Ascaris* se passe à l'intérieur de son hôte.

Il était logique d'admettre que pénétrant dans l'organisme de son hôte, par la voie digestive et accomplissant sa vie adulte dans l'intérieur de l'intestin, l'*Ascaris* fut exclusivement un parasite du tube digestif. L'œuf embryonné mûr est ingéré ; il pénètre comme les aliments dans l'œsophage, l'estomac, et arrive dans l'intestin, se libère de sa coque, éclot et donne naissance à une larve qui, semble-t-il, n'a plus qu'à se développer sur place.

Or, il n'en n'est pas ainsi, comme l'ont montré, de façon indubitable les plus récentes découvertes de la parasitologie : La larve d'*Ascaris* éclot dans l'intestin, mais elle

ne pourrait s'y développer et atteindre l'état adulte, sans avoir accompli une « migration » ou ce que nous appellerons plus volontiers *un cycle* à travers l'appareil circulatoire et divers organes de son hôte.

Ce stage accompli, rendue à l'appareil digestif par l'intermédiaire des voies aériennes, elle pourra, revenue dans l'intestin, se développer à son aise.

Une incursion dans le domaine de la biologie d'autres nématodes s'impose, pour exposer l'historique et les notions qui ont permis de concevoir et d'observer la réalité de cette migration.

Dès 1901, en effet, Looss démontrait que les larves d'ankylostome qui existent dans le milieu extérieur, pénètrent généralement par la peau du sujet qu'elles vont infester, gagnent son appareil circulatoire, les poumons, et se rendent de là, dans la trachée et le tube digestif.

Ultérieurement, Fülleborn (1911), puis Miyagawa (1916) montrèrent que cette migration de la larve d'Ankylostome n'est pas simplement, pour ce nématode, un moyen de gagner l'intestin de son hôte, mais de puiser dans le sang oxygéné des poumons des éléments essentiels à sa vie. Ils le prouvèrent en faisant constater expérimentalement que les larves d'Ankylostome, ingérées « per os » s'échappent du tube digestif, à travers les parois de l'œsophage, accomplissent leur voyage dans l'appareil circulatoire et regagnent ensuite l'intestin.

Dès 1911, Fülleborn montrait que ce cycle « aberrant » n'était pas réservé en propre à l'Ankylostome, car il l'observait également chez l'Anguillule (*Strogylodes intestinalis*).

Telles sont les bases qui ont permis à l'Anglais Stewart de découvrir, en 1916, des migrations analogues chez la larve de l'*Ascaris* : On le conçoit, cette migration ne donnant pas lieu à un syndrome clinique actuellement appréciable, ce n'était que d'après les données de la biologie comparée que l'on pouvait en venir à cette découverte.

Stewart expérimenta sur la souris et le rat, ce qui eût pu paraître irrationnel, à priori, étant donné que l'*Ascaris* ne peut se développer à l'état adulte chez ces animaux, mais il pensait que des œufs mûrs d'*Ascaris* ingérés par ces animaux, pourraient éclore dans leur tube digestif et y acquérir l'état larvaire ; leur petite taille lui permettait de débiter ensuite les hôtes infestés en coupes histologiques, permettant de rechercher les larves dans tous les organes. Ses recherches furent couronnées de succès. Il mit en évidence des larves d'*Ascaris* dans le foie, les séreuses et surtout les poumons et la trachée.

Ces expériences n'eurent pas, d'emblée, tout le retentissement qu'elles méritaient, sans doute du fait de la guerre, et ce n'est que trois ans après que Ransom en Amérique, Yoshida au Japon, publièrent les résultats de leurs recherches personnelles, confirmatives de celles de Stewart et plus complètes. En même temps étaient émises plusieurs hypothèses pathologiques dont l'une admettant la nécessité d'un hôte intermédiaire, le rat, fut rapidement abandonnée.

Tandis que Ransom admettait la migration par voie sanguine, Yoshida exposait, sur la foi de ses constatations histo-pathologiques, la doctrine de la « Migration active » (1919).

Yoshida ayant constaté sur des cobayes infestés par

l'injection « per os » d'œufs mûrs d'*Ascaris*, la présence de larves dans les cavités abdominales et pleurales, pensa que la migration des larves ayant traversé l'intestin, se faisait régulièrement par cette voie. Les larves traversaient, par leurs propres moyens, les séreuses péritonéales, le diaphragme, et les feuillets pleuraux, de la même façon qu'elles traversent la muqueuse intestinale. Une sorte de *tactisme* dirigerait les larves vers le poumon mais elles peuvent s'affranchir de la nécessité de suivre des voies anatomiques, pouvant perforer les tissus par leurs propres moyens.

Chez 10 cobayes infestés par ingestions, il trouva des larves d'*Ascaris*, en petit nombre, il est vrai, dans la cavité pleurale de 8 d'entre eux ; la plus grande quantité de larves était de 11 chez l'un d'eux.

Pour réaliser expérimentalement la migration pleuro-péritonéale, il injecta à des cobayes, dans le péritoine, des larves prises dans le foie d'autres cobayes (infestés par ingestion et tués de 48 à 75 heures après leur contamination). Or, quand ces animaux moururent, ou après les avoir tués (de 20 à 66 heures après l'ingestion), il trouva quelques larves dans leur cavité pleurale ; il est vrai qu'il constatait, en même temps, la présence d'un grand nombre de ces larves dans les poumons.

Il retrouva également quelques larves dans les poumons, dans deux cas où les cobayes avaient reçu par injection, des larves dans la cavité pleurale ; ces cobayes avaient été examinés après leur mort qui survint moins de 20 heures après l'injection.

Pour Yoshida, l'apparition de larves dans la cavité pleurale, prouvait clairement leur migration directe

de l'une à l'autre de ces cavités, tout en admettant que « quelques larves trouvées dans la cavité pleurale pouvaient avoir atteint les poumons, en passant à travers le foie et le cœur, par le système circulatoire sanguin » il émit l'opinion que c'était là une voie exceptionnelle et énonça les conclusions suivantes :

« Les larves écloses dans l'intestin parviennent immédiatement dans la cavité abdominale » traversant la paroi intestinale. Dans la cavité péritonéale, les larves peuvent errer partout librement, c'est-à-dire que quelques-unes se rendent au foie, à la rate, au pancréas ou aux reins et les autres, traversant le diaphragme, pénètrent dans la cavité pleurale ; finalement elles atteignent toutes les poumons, *par leur superficie*. Il est ainsi à présumer que les larves émigrent dans chacune de ces directions, en s'enfonçant à travers les différents organes ou tissus, *par leur propre pouvoir de pénétration* et non par la voie des vaisseaux sanguins...

Un certain nombre de larves, une fois parvenues dans ces organes (foie, rate, etc...) peuvent retourner dans la cavité abdominale et parvenir à la cavité pleurale pour envahir les poumons — la place importante pour leur développement ultérieur — et celles qui demeurent dans ces organes, y périssent probablement.

Cette interprétation de Yoshida, basée sur l'observation des faits, paraît se présenter avec un caractère d'objectivité qui écarte les doutes, quelque difficulté que l'on ait à admettre, que le tactisme chargé de faire progresser les larves vers le poumon en disposant pour cela de n'importe quelle voie, se trouve si souvent en défaut en donnant lieu à de nombreuses fausses routes.

Une objection sérieuse à faire aussi, à Yoshida, c'est qu'il avait négligé de faire des examens du sang, et avait, d'autre part, examiné ses cobayes le plus souvent après la mort (survenue du fait d'infections expérimentales) et non de suite après avoir *tué* lui-même ses animaux en expérience. Ce sont ces arguments qui déterminèrent B. H. Ransom et E. B. Cram à reprendre cette étude sur de nouvelles bases. Comme ces travaux les plus récemment entrepris et parus (Mai 1921), nous paraissent également les plus concluants, nous en ferons une analyse assez détaillée.

1° *Méthode d'études.*

Ramson et Cram ont expérimenté sur une centaine d'animaux ; pour la plupart des cobayes, mais aussi quelques lapins et des souris.

Pour infester ces animaux, ils se sont servis exclusivement d'œufs provenant de l'utérus de femelles d'*Ascaris* du porc (recueillis directement dans l'intestin de leur hôte).

Pour permettre à ces œufs d'atteindre leur maturité — qui, on le sait, ne s'acquiert que dans le milieu extérieur et sous certaines conditions d'humidité et de température — les expérimentateurs les mirent en incubation, à la température du laboratoire, pendant plusieurs semaines, dans des boîtes de Petri remplies d'une solution de formaline à 2 pour 100. Les cobayes et les lapins furent infestés en faisant couler dans leur pharynx, avec un compte-goutte, quelques gouttes de la solution riche en œufs embryonnés et en les forçant à les avaler. Quant aux

souris, on leur fit manger de la mie de pain chargée d'œufs.

Les animaux en expérience furent tués par chloroformisation, après un temps plus ou moins long, à moins qu'ils ne meurent du fait de l'infestation ou pour une autre cause ; de toute façon on procédait toujours ensuite à la recherche des larves dans les divers organes et tissus.

Pour les souris, Ransom et Cram faisaient des préparations intéressant une section du corps tout entier ; les souris étaient écorchées, décalcifiées, incluses en bloc dans la celloïdine et débitées en coupes microscopiques.

L'examen des cobayes était fait le plus minutieusement possible et nécessitait des manipulations plus compliquées.

Les cavités pleurale et abdominale étaient ouvertes avec le plus grand soin, en évitant de léser les viscères pour éviter toute contamination par leur intermédiaire ; les séreuses étaient lavées avec une solution de sérum physiologique et le liquide de lavage centrifugé, le sédiment examiné au microscope. Le sang était prélevé par ponction des veines, porte, cave, et du cœur droit avec les mêmes précautions, citraté, centrifugé, et le culot examiné.

Pour les organes (foie, poumons, ganglions lymphatiques, thyroïdes) les expérimentateurs ont employé deux méthodes :

a) Expression entre deux lames de fragments de tissus frais et examen au microscope binoculaire de Greenough.

b) Fixation, inclusion et préparation de coupes microscopiques, suivant les techniques histologiques ordinaires.

Avant d'exposer les résultats de leurs expériences, les

auteurs mettent en garde contre les interprétations trop absolues que l'on pourrait faire, en arguant de ce que l'on n'a pas trouvé de larves, dans certains cas, au cours d'examens minutieux, pour affirmer qu'il n'y en avait pas ; ils reconnaissent que malgré la précision apparente des techniques, il y a toujours, dans la découverte des parasites, une part de chances.

Ransom et Cram ont rassemblé les résultats de leurs investigations en envisageant chaque organe ou milieu pris séparément et non en rendant compte des résultats de tous les examens chez tel ou tel animal utilisé dans leurs expérimentations, ce qui n'eût pas permis au lecteur d'acquérir une idée d'ensemble sur la fréquence de l'infestation d'un organe déterminé et le temps moyen nécessaire pour que les larves puissent être décelées.

Voici, quels sont, résumés, les résultats de leurs recherches.

1° *Veine Porte.*

Recueillant et examinant le sang centrifugé chez 18 cobayes, Ransom et Cram trouvent des larves en plus ou moins grand nombre (de 3 à 437) sur 8 d'entre eux ; chez 5, dans les 24 premières heures, chez 3, entre la 24^e et la 48^e heure ; plus de larves, passé ce délai.

Ces données prouvent que la veine porte est une voie de migration importante pour les larves et que, comme il est logique, elles y apparaissent très précocement.

La présence de larves d'*Ascaris* dans la veine Porte a été constatée pour la première fois par Ransom et Foster, en 1920, dans un cas unique. Ces nouvelles expériences

de Ransom et Cram sont venues confirmer l'hypothèse émise alors par Ransom.

Au sujet de leur mode de pénétration, les auteurs envisagent deux possibilités :

a) Ou bien les larves traversent la paroi intestinale, pénètrent d'emblée dans les capillaires et atteignent ainsi directement la circulation porte.

b) Ou bien elles entrent d'abord dans les conduits lymphatiques, passent dans les ganglions mésentériques (où on en retrouve un grand nombre peu après l'inoculation) puis, des ganglions, elles gagnent les veinules voisines et parviennent à la circulation porte par une voie détournée.

On ne sait, de ces deux modes de cheminement, lequel est le plus important.

2° *Le Foie.*

L'examen du foie fut pratiqué dans 68 cas (cobayes ou souris) ; nombreuses coupes histologiques dans chaque cas. Cet examen a porté également sur les voies biliaires, où les auteurs n'ont pu déceler la présence de larves, même de 17 à 48 heures après l'infestation, ils en ont conclu, à juste titre semble-t-il, que les larves sont inaptes à remonter le courant biliaire, alors que le courant sanguin des vaisseaux leur offre un cheminement facile dans un milieu favorable à leur nutrition.

Par contre, ils constatent la présence de larves dans la presque totalité des foies examinés entre la 24^e heure et le 7^e jour après l'infestation.

Très fréquentes dès la 17^e heure (13 fois sur 15) les larves ont été trouvées *constamment* sur les foies d'ani-

maux sacrifiés les 2^e, 3^e 4^e jours après leur infestation ; plus rares les 5^e et 6^e jours, absentes après le 7^e.

Elles sont trouvées en plus grand nombre le 1^{er} et le 2^e jour, mais, par contre, les jours suivants leur taille s'est *accrue* (passant de 210 microns à 350 microns environ), ce qui prouve que le milieu leur est favorable.

Si l'on suit sur une série de coupes, la progression de ces larves, on constate leur présence dans les veines interlobulaires (de 17 à 18 heures après l'infestation) dans le *parenchyme lobulaire* lui-même (temps variable après l'infestation), dans les veines intra-lobulaires ce qui permet de reconstituer leur migration.

Bien que la possibilité pour les larves de passer à travers le parenchyme soit ainsi démontrée, il est possible que cette progression soit assez lente et que certaines larves soient arrêtées à son niveau, ce qui n'expliquerait pas la présence de larves aux 5^e, 6^e et 7^e jours, alors que d'autres sont déjà dans les veines intralobulaires vers la 18^e heure.

3° *La Veine Cave.*

Examen du sang dans 33 cas ; présence de larves constante de la 17^e à la 48^e heure, inconstante ensuite jusqu'au 7^e jour. Nombre de larves souvent considérable (de 50 à 100 parfois) ; les larves sont plus grosses (de 275 à 500 microns).

Ces données prouvent l'importance de la Veine Cave, comme voie de migration du foie au cœur.

4° *Cœur (droit).*

18 examens furent faits du sang du cœur droit ; pré-

sence de larves dans la moitié des cas, dans les premières 48 heures ; exceptionnelle (une fois) après : Ransom et Cram n'ont pas recherché les larves dans le sang du cœur gauche ; l'examen des coupes à son niveau n'en n'a pas montré.

Dans un cas, Ransom et Foster ont constaté la présence d'une larve dans le sang des artères pulmonaires. De toute façon, c'est cette voie qu'elles doivent emprunter pour se rendre aux poumons.

5° *Les Poumons.*

L'examen en fut fait dans 70 cas, à des dates de plus en plus éloignées de l'infestation (de 17 heures à 30 jours). Pendant les deux premiers jours, la présence de larves s'y est montrée exceptionnelle (de 17 à 24 heures, deux fois sur onze — de 24 à 48 heures, deux fois sur sept). Elle devient rapidement plus fréquente les 3^e et 4^e jours, atteignant la moitié puis les $\frac{3}{4}$ des cas, et est *constante du 5^e au 12^e jour* ; on observe des larves dans les poumons jusqu'au 19^e jour.

Avec le temps, ces larves augmentent beaucoup de volume et passent d'une longueur minimum de 250 micrones à plus de 1 millimètre de long ; elles peuvent atteindre la dimension maxima de 1 mill. 7, en 7 jours. C'est ainsi que c'est au niveau du poumon que l'on observe les plus grandes différences de dimension entre les larves ; quelques-unes d'entre elles ayant eu un cycle particulièrement rapide, ne sont guère plus grandes que quand elles viennent d'éclore, mais la plupart ont acquis une grande dimension.

Ransom et Cram émettent l'hypothèse que parmi les

larves, un nombre assez considérable arrivent aux poumons précocement, mais que si on ne les y retrouve pas (dans les deux premiers jours) c'est qu'elles ne séjournent pas dans les Poumons, suivent les capillaires et passent dans la grande circulation vers le cœur gauche. Ces larves peuvent-elles retourner au cœur droit en traversant le réseau capillaire périphérique ? Cela est des plus douteux, bien que Fülleborn l'ait admis (1914) pour les larves d'*Ankylostome*.

En fait, la plupart des larves ayant acquis un trop fort développement pour cheminer à travers les capillaires, perforent la mince membrane épithéliale des acini et pénètrent dans les alvéoles, comme l'ont montré les coupes pratiquées chez les souris.

Les études de Stewart, de Yoshida et les travaux de Ransom et Foster, ont mis en évidence, sur des coupes des bronches, de la trachée et de l'œsophage chez la souris, le transit des larves de gros volume vers l'intestin, suivant les voies respiratoires et digestives. Cette partie du trajet des larves d'*Ascaris* étant maintenant admise par tous, Ransom et Cram ne se sont pas attachés à la vérifier.

6° *Les ganglions lymphatiques mésentériques.*

Ransom et Cram examinèrent les ganglions iléo-coliques, et parfois d'autres ganglions mésentériques sur 18 cobayes. Les larves s'y sont montrées en grand nombre et, dans la plupart des cas, dès les premières heures, et, pendant les 3 premiers jours surtout. Du 3^e au 9^e jour, on trouve encore des larves, mais elles sont beaucoup moins nombreuses. Ce sont les ganglions iléo-coliques qui renferment le plus de larves. « Il est à présumer que les

larves atteignent les ganglions lymphatiques en question, parce qu'elles sont entrées dans les vaisseaux lymphatiques de la paroi intestinale, qui se déversent dans ces ganglions (Ransom) ». En fait, Fülleborn rapportait récemment (1920) qu'il avait trouvé des larves dans les lymphatiques de la paroi intestinale aussi bien que dans les ganglions mésentériques. Les larves peuvent prendre un grand accroissement dans les ganglions, atteindre et dépasser 500 microns et il est probable qu'un certain nombre ne peuvent progresser plus avant et meurent sur place (les examens en témoignent).

De l'ensemble des constatations, il découle que la plupart des larves émigrent, un petit nombre vers la cavité péritonéale, les autres soit vers les capillaires et le foie, soit vers les chylifères, le canal thoracique et le cœur droit.

7° *Ganglions lymphatiques périphériques, thyroïdes et thymus.*

Ransom et Cram ont pratiqué l'examen des ganglions périphériques 35 fois ; dans quelques-uns seulement de ces cas, le corps thyroïde ou le *thymus* ont été examinés également et avec des résultats exceptionnellement positifs.

Les ganglions périphériques, au contraire, se sont montrés fréquemment atteints par les larves, avec un maximum de cas positifs vers le 8^e jour (4 cas sur 4) ces larves sont soit vivantes, soit mortes.

La présence de ces larves dans le système lymphatique périphérique, pose le problème de leur origine. Il ne semble pas qu'elles puissent l'atteindre par la voie lym-

phatique, en suivant un chemin rétrograde, contre le courant et le sens des valvules. Ransom et Cram n'admettent pas non plus qu'elles s'y rendent en perforant les tissus, car on en a retrouvé dans les ganglions sous-mentonniérs, 24 heures après l'infestation. Par contre, ils s'appuient sur ce que divers observateurs ont retrouvé des larves dans la rate, les reins et d'autres viscères pour admettre la migration des larves à travers la grande circulation artérielle.

Les larves peuvent s'accroître dans les ganglions périphériques (on en a vu qui atteignaient 1 mill. 4 de long) mais, habituellement, elles y meurent assez rapidement, au bout de 5 jours environ et on les y retrouve mortes, entourées d'une capsule.

Les recherches de Fülleborn (1914) ont montré que les larves d'Ankylostome et d'Anguillule pouvaient parcourir la petite circulation dans les capillaires pulmonaires, gagner le cœur gauche, et, de là, la grande circulation : c'est ainsi que les larves d'Anguillule gagnent les artères rénales. Le même auteur a observé tout récemment dans le rein et même le cerveau d'animaux en expérience, des larves d'Ascaris provenant d'œufs ingérés par la bouche ; il a même pu, en injectant dans la carotide d'un animal, des larves (prélevées dans les poumons d'un autre animal) retrouver ces larves une heure après dans les poumons de l'animal injecté, démontrant ainsi la réalité de ce trajet des larves d'Ascaris dans les capillaires de la grande circulation.

Malgré l'éloquence de ces constatations et expériences de Fülleborn, Ransom et Cram pensent que le passage des larves de la circulation veineuse dans la circulation

artérielle, se ferait surtout dans le cœur lui-même, à travers le Foramen ovale, persistant chez un certain nombre de sujets, entre les deux oreillettes.

Toutefois, ils reconnaissent ignorer si la persistance du Foramen ovale est fréquente chez les cobayes (sur lesquels ils ont fait la plupart de leurs expériences) le plus souvent ils ont omis de la rechercher et dans un cas de passage rapide des larves dans le sang artériel, ils ont constaté que la cloison interauriculaire était bouchée.

Etant donné la quasi constance de larves dans le domaine périphérique, et le caractère exceptionnel de la persistance du Foramen ovale, l'hypothèse de Ransom et Cram nous paraît de peu de valeur, en face des constatations objectives et des expériences de Fülleborn.

Les larves qui ont atteint la circulation périphérique gagnent-elles directement l'intestin par la voie des capillaires ou des lymphatiques intestinaux ? Cela est peu probable, car seules les larves peu développées sont capables d'exécuter de longues migrations à travers les capillaires et — déversées dans la lumière intestinale — elles ne seraient pas aptes à s'y développer.

8° *Cavité péritonéale.*

Ransom et Cram ont porté leurs examens sur 66 sujets.

Sur les 23 cobayes examinés moins de 48 heures après l'infestation, ils ne trouvèrent aucune larve dans le péritoine (bien qu'il y eût de nombreuses larves dans les organes).

Sur les cobayes examinés plus de 48 heures après leur infestation, ils n'observèrent des larves que 12 fois sur 43 ;

encore n'y avait-il qu'un très petit nombre de larves (2 ou 3 — 8, au maximum).

Ransom et Cram font remarquer d'ailleurs que dans leurs expériences, dans la plupart des cas où des larves furent trouvées dans la cavité péritonéale, les cobayes étaient morts d'infection et n'avaient été examinés que plusieurs heures après leur mort. Les larves avaient donc pu émigrer « post-mortem » de la paroi intestinale, ou des ganglions, dans le péritoine.

Ces résultats obtenus par Ransom et Cram concordent avec ceux qu'avaient eu antérieurement Fülleborn (1920) et Stewart (1921) qui, eux non plus, ne retrouvèrent pas de larves dans la cavité péritonéale des animaux en expérience. Ils viennent, au contraire, infirmer les résultats et la doctrine pathologique de Yoshida qui, semble-t-il opérait avec moins de soin ou peut-être trop longtemps après la mort de ses animaux infestés.

9° *Cavités pleurales.*

60 examens du contenu pleural furent faits, avec des résultats analogues à ceux de la cavité péritonéale. Pendant les deux premiers jours qui ont suivi l'infestation, Ransom et Cram n'ont trouvé aucune larve dans les plèvres sur les 20 animaux examinés. Du 3^e au 6^e jour, la présence de larves s'est montrée exceptionnelle ; par contre, du 6^e au 10^e jour, les auteurs en ont presque toujours rencontré, parfois en assez grand nombre (jusqu'à plus de 35) ; mais il s'agissait d'animaux morts d'infection et non examinés de suite après la mort. Dans trois cas, où les cobayes furent tués par chloroformisation, 6 jours après l'infestation, la recherche des larves dans la cavité

pleurale fut négative. Comme dans les cas où ils trouvaient des larves, les auteurs constataient également dans le sédiment du liquide de lavage des plèvres de nombreux lambeaux de desquamation de la séreuse, il est logique d'admettre que ces larves s'étaient échappées du poumon par effraction du feuillet viscéral.

« Aussi loin qu'aient pu être poussées nos investigations, disent Ransom et Cram, nous n'avons pu trouver de preuve que les larves aient atteint la cavité pleurale par leur pénétration à travers le diaphragme en venant de la cavité abdominale. »

Ces résultats de Ransom et Cram, concordent avec ceux précédemment obtenus par Stewart qui dans les 3 expériences qu'il fit, ne put trouver de larves dans la cavité pleurale pendant les deux premiers jours qui suivirent l'infestation. Ils s'opposent, comme pour le péritoine, aux observations de Yoshida qui constata la présence d'un petit nombre de larves dans les cavités pleurales de 8 sur 10 cobayes tués de 20 à 75 heures après leur infestation, mais dont la technique était peut-être moins stricte.

Expériences sur la résistance des larves au milieu intestinal

Pour essayer de saisir la signification biologique du passage des larves à travers le milieu intérieur de leur hôte, en particulier dans le sang et le poumon, Ransom et Cram ont comparé la résistance offerte par des larves d'*Ascaris*, de grosseur variée, vis-à-vis des milieux analogues à celui du chyme.

Prélevant ces larves dans les poumons (où l'on trouve des larves de toutes dimensions), ils ont constaté que si

on plaçait des larves de grosseurs variées dans un milieu artificiel (à la température de 33° 6) milieu composé de : Pepsine (du Codex U. S. A.), 2 gr. 50 ; Na Cl 2 gr. ; H.C.L. 1 gr. 19 pour : eau, 1.000 cent., au bout de 3 heures, les larves de moins de 800 de long étaient mortes, tandis que les larves de 1 mill. de long et plus continuaient à être actives. Ils en ont conclu que les grosses larves étaient plus résistantes aux sucs digestifs car, mises dans une solution de sérum isotonique, toutes les larves, grandes ou petites, offrent la même vitalité.

*Conclusions des expériences de Ransom et Cram : le cycle
intra-viscéral des larves d'Ascaris.*

En admettant qu'on puisse en inférer de ce qui se passe chez les animaux en expérience (cobayes, souris, etc...) à ce que l'on observe chez les hôtes normaux des ascaris (homme, cheval, porc, chat), on peut tirer les conclusions suivantes quant à la migration des larves d'Ascaris.

Les œufs ingérés mûrs, éclosent dans l'intestin et donnent issue à des larves qui, immédiatement, s'enfoncent dans la paroi de l'intestin grêle et pénètrent, soit dans les vaisseaux lymphatiques, soit dans les veines.

Une fois dans les canaux lymphatiques, elles sont « charriées » dans les ganglions mésentériques (surtout les ganglions iléo-coliques, chez le cobaye) ; ces larves sont très nombreuses dans ces ganglions, dès quelques heures après l'infestation ; un certain nombre s'y accroissent, s'y fixent et y meurent, mais les autres suivent leur course.

Des ganglions, elles peuvent s'échapper par trois routes :

1° Elles peuvent s'enfoncer à travers la séreuse dans la cavité péritonéale ;

2° Elles peuvent pénétrer dans les capillaires sanguins du ganglion et, de là, par la circulation porte, atteindre le foie ;

3° Elles peuvent, en suivant les Chylifères, gagner le canal thoracique et, de là, le cœur droit.

De ces trois alternatives, les deux dernières sont probablement celles qui se réalisent d'habitude, comme le font prévoir les constatations expérimentales.

Les expériences de Ransom et Cram ne leur ont pas permis de vérifier l'utilisation possible de la voie lymphatique centrale (ils ne signalent pas d'examen des Chylifères, ni du canal thoracique, ni de leur contenu).

Par contre, la progression des larves à travers la *voie portale* et de là le cœur droit, et le poumon, a été de nombreuses fois vérifiée par la présence d'un grand nombre de ces larves dans la Veine Porte, les Veines intra-lobulaires du foie, le Parenchyme hépatique, les Veines sus-lobulaires, la Veine Cave, le Cœur droit, les Artères pulmonaires.

Certaines larves accomplissent ce circuit en quelques heures (leur fréquence dans les capillaires pulmonaires a été constatée 17 heures après l'infestation).

Lorsque les larves sont parvenues au poumon, il y a encore deux alternatives :

Les unes s'y développent rapidement, y séjournent pendant 5 à 6 jours en moyenne et quand elles ont atteint une longueur de 1 mill. 5 environ, elles rompent la mem-

brane alvéolaire, passent dans les voies aériennes et, de là, retombent par le carrefour pharyngo-laryngé, dans le tube digestif ; les autres, encore de petite taille, ne stationnent pas dans les capillaires pulmonaires mais elles suivent le cours du sang, retournent au cœur et sont distribuées dans les divers territoires, irrigués par la grande circulation artérielle.

La preuve de la réalité de ce mode de diffusion des larves, est donnée par ce fait que l'on peut trouver des larves dans les ganglions lymphatiques périphériques, moins de 24 heures après l'infestation. Or, il n'est pas admissible qu'elles s'y soient rendues par voie lymphatique rétrograde (contre le courant de la lymphe et le sens des valves) ni directement en traversant les tissus, car leur présence (exceptionnelle plus tard) n'a pas été constatée dans les séreuses, après un délai aussi court.

Signalons que l'on peut admettre que dans certains cas, les larves ont pu passer du cœur droit au cœur gauche par un foramen ovale persistant, mais c'est là une disposition anatomique anormale et un moyen de passage certainement plus exceptionnel que ne semblent l'admettre Ransom et Cram.

Celles des larves qui sont parvenues dans les ganglions lymphatiques (par un cycle aberrant) peuvent s'y développer mais elles y meurent assez rapidement (au bout de 5 à 6 jours).

On peut admettre, pour les larves d'*Ascaris*, comme pour celles d'*Ankylostome*, la possibilité d'un retour au poumon, après un circuit périphérique dans la grande circulation, et de leur élimination secondaire par le pou-

mon, les larves étant devenues plus grosses et plus aptes à se développer dans le tube digestif.

Voici donc exposé, tel qu'on peut le mettre en évidence chez l'animal, le cycle de la larve d'*Ascaris* dans l'organisme de son hôte.

Les constatations objectives ne laissent aucun doute sur la réalité de ce cycle ; la seule objection que l'on puisse faire, c'est qu'il a été réalisé justement chez des animaux qui, normalement, ne sont pas infestés par l'*Ascaris*, ou plutôt chez lesquels cet Helminthe ne peut acquérir son complet développement. En effet, une fois que la larve, ayant accompli son cycle larvaire, revient dans le tube digestif, au lieu de se transformer en *Ascaris* adulte, elle végète et finalement meurt ou est éliminée ; seuls les intestins de l'homme, du cheval, du porc ou du chat permettent le développement et la vie à l'état adulte des *Ascaris* propres à chacune de ces espèces animales. On peut, dans ces conditions, objecter qu'il est audacieux d'admettre que ce qui se passe chez la souris ou le cobaye pour les larves d'*Ascaris*, se passe aussi chez l'hôte normal. Nous savons cependant que Fülleborn a mis en évidence chez l'*Ascaris* du chien ce cycle larvaire dans l'organisme de son hôte, et rien ne permet de nier qu'il en soit aussi de même chez l'homme, bien que cela n'ait pu être constaté encore.

Ce qui permet surtout d'admettre qu'il en est ainsi chez les hôtes normaux, c'est que cette migration de la larve dans l'organisme paraît être une nécessité biologique pour le développement de cette larve.

Quelle est, en effet, la signification de cette migration larvaire ?

Nous l'avons vu, cette migration n'est pas spéciale à

l'*Ascaris* ; depuis 1901, elle était connue chez l'*Ankylostome* (Looss) et l'on sait qu'elle se produit aussi chez l'*Anguillule stercoraire* (Fülleborn). Bien qu'on ne l'ait pas encore mise en évidence chez tous les Nématodes, en particulier chez l'*Oxyure* ou le *Trichocéphale*, on peut la considérer comme un phénomène commun chez les Nématodes, sinon comme une nécessité pour tous.

Dans ce cycle, nous voyons la larve attirée en quelque sorte par le milieu sanguin et plus encore par le milieu oxygéné du poumon : Comme elle acquiert un développement particulièrement rapide, passant en 5 ou 6 jours d'une longueur de 200 microns à des dimensions beaucoup plus considérables (1 mill. 5 et même plus) nul doute quelle ne puise dans ce milieu sanguin et riche en oxygène, des éléments indispensables à sa maturation ; et cette hypothèse se trouve confirmée par les expériences de Fülleborn et Chilling-Torgau (1911) et celles de Miyagawa (1916) qui montrent que les larves d'*Ankylostome* résistent mieux à l'action des sucs digestifs quand elles pénètrent dans l'organisme par la voie transcutanée que quand elles sont introduites par la voie digestive ; dans ce dernier cas, résistent seules les larves qui, de l'œsophage, s'enfoncent dans les tissus et réalisent ainsi secondairement leur migration comme les larves d'*Ascaris*. Le suc gastrique tue les larves d'*Ankylostome* et il en serait sans doute de même pour les larves d'*Ascaris*, si les œufs éclosaient avant leur arrivée dans l'intestin. Après leur migration dans la circulation des poumons, elles sont à la fois plus grosses et plus résistantes — comme Ransom et Cram l'ont démontré — et peuvent impunément franchir le dangereux passage du milieu gastrique.

CHAPITRE II

Les notions nouvelles sur la biologie de l'*Ascaris* adulte (*Ascaris lombricoides*)

Le développement de la larve d'*Ascaris*, après son passage dans l'organisme de l'hôte, est assez mal connu. Il se fait au niveau de l'intestin grêle et c'est par un accroissement progressif et l'apparition des organes génitaux — mâles ou femelles — que se fait le passage à l'état adulte.

M. Garin, expérimentant sur des chats, à qui il avait pu faire ingérer des œufs embryonnés de *Belascaris canis*, a pu, 15 jours après l'infestation, observer à l'autopsie faite immédiatement après la mort, de jeunes ascaris de 1 cm de longueur, *rampant sur la muqueuse* du grêle où ils n'étaient pas fixés (Garin, thèse de doctorat ès-sciences 1913, page 35). C'est le seul document que nous ayons recueilli sur la biologie de l'*Ascaris*, à ce stade intermédiaire entre la période larvaire et l'âge adulte.

Etudiant maintenant la biologie de l'*Ascaris* à l'état adulte, à la lumière des derniers documents recueillis, nous envisagerons successivement :

- 1° Son habitat normal et accidentel ;
- 2° Son mode d'existence dans la lumière intestinale, problème complexe qui embrasse l'étude de sa fixation ou non fixation sur la muqueuse et sa nutrition.

I. — *Habitat.*

Tous les auteurs s'accordent depuis longtemps, se fondant sur de nombreux examens anatomiques, pour considérer l'*intestin grêle* comme l'habitat normal de l'*Ascaris lombricoïdes*. Dans le grêle du sujet infesté (enfant ou adulte) vivent un ou plusieurs ascaris, soit mâles soit femelles. Rarement isolés, ils se trouvent en petit nombre dans l'intestin des malades de nos pays, cependant, dans des cas exceptionnels, on les a vu former de nombreuses colonies, de plusieurs centaines d'exemplaires. Ce fait rare dans les pays tempérés, est très fréquent dans les régions tropicales.

C'est surtout lorsqu'ils se trouvent en grand nombre chez le même hôte que les *Ascaris* adultes se répandent hors de leur habitat normal pour constituer des *migrations*. Ces migrations, connues par les auteurs les plus anciens, sont prouvées par les observations de cas d'ascaridiose des voies biliaires, du canal de Wirsung, donnant lieu à des syndromes d'obstruction — migration gastrique œsophagienne, pharyngée, auriculaire (par la trompe d'Eustache), nasale, etc... Chaque année apporte de nouvelles observations, mais comme le fait envisagé en lui-même n'est pas nouveau, nous ne croyons pas devoir nous y arrêter dans cette étude.

Il en est de même des migrations par effraction de la muqueuse intestinale (perforation de la muqueuse saine — habituellement non admise par la plupart des auteurs — en tous cas exceptionnelle migration à la faveur d'une altération de la paroi, comme cela se produit dans la fièvre typhoïde, ainsi que l'a montré notre maître

M. Guiart, donnant lieu à des péritonites ou à des abcès vermineux.

Toutes ces migrations, très intéressantes au point de vue clinique, ne font pas partie de la biologie normale de l'*Ascaris*, qui est, avant tout, un hôte de l'intestin grêle.

II. — *Mode d'existence dans la lumière intestinale.*

Nous abordons maintenant le problème le plus intéressant dans la biologie de l'*Ascaris*, et celui qui a donné lieu — tout récemment encore — aux controverses les plus nombreuses, car on ne peut chez l'homme, en l'état actuel de nos moyens d'investigation, observer l'*Ascaris* à l'état vivant. Les autopsies, elles-mêmes, pratiquées quelques heures après la mort, comme M. Garin a pu le faire à Tunis, et Fontoynton, à Madagascar, tout en nous donnant les renseignements les plus précis que nous possédons, ne nous donnent peut-être pas l'image de ce qui se produit du vivant de l'hôte. D'autre part, l'observation chez l'animal ne nous permet plus ici d'en inférer de l'animal à l'homme, car suivant les espèces, les *Ascaris* ont un mode de vie et des organes de fixation sensiblement différents, comme M. Garin a eu le mérite de le prouver dans sa thèse sur « La fixation et le mode de nutrition de quelques Nématodes » (Lyon, 1913).

Aussi, est-ce surtout dans cette étude encore récente et la plus complète parue sur ce point, que nous puiserons les dernières données concernant le mode de vie de l'*Ascaris lombricoïdes*. Nous envisagerons successivement ce que l'on sait maintenant de la mobilité, du mode de fixation et de la nutrition de ce ver, laissant de côté tout ce

qui concerne les autres ascaris, plus ou moins voisins et, à fortiori, les autres espèces de Nématodes.

1° *Mobilité.*

Depuis longtemps, la mobilité des Ascaris dans la lumière intestinale est connue, mais comme le plus souvent les Ascaris sont observés morts, c'est-à-dire à l'état de rigidité, les auteurs se sont faits pendant longtemps une idée très fausse concernant cette mobilité. L'Ascaris, emprisonné dans son enveloppe chitineuse, était considéré comme relativement peu mobile, capable tout au plus de s'infléchir mollement sur son axe.

Les observations faites récemment sur l'Ascaris adulte, maintenu en vie « in vitro » dans un milieu approprié, ont permis à notre maître M. Guiart de s'inscrire, récemment, en faux contre cette conception. L'Ascaris vivant est *mou* et *extrêmement mobile*, susceptible de mouvements, d'enroulement rapide sur lui-même, de la même façon que le plus souple des serpents. Cette mollesse et cette mobilité lui permettent de se diriger à son gré le long des anses intestinales *sans les traumatiser* et cette notion n'est pas sans importance pour éliminer certaines pathogénies traumatiques, jadis admises dans les accidents de l'ascaridiose.

2° *Mode de fixation de l'Ascaris lombricoïdes.*

Cette mobilité extrême de l'Ascaris paraît exclure de l'étude de ce ver le problème de la fixation et, de fait, nombre d'auteurs le considèrent comme constamment libre, mobile dans l'intestin de son hôte. Ils se fondent surtout pour admettre cette non-fixation, sur ce fait qu'à

l'autopsie de sujets porteurs d'ascaris, ces vers ne paraissent jamais attachés à la muqueuse intestinale. Ceci est vrai, évidemment, pour les cas habituels en Europe où l'on procède à l'autopsie 24 heures au moins après la mort, mais dans les pays où l'examen anatomique peut être pratiqué quelques heures après le décès du malade, les constatations ont plus de valeur.

Or, en ce qui concerne l'*Ascaris* de l'homme, Jerinici, en Galicie, et Fontoymont, à Madagascar, *ont observé des parasites fixés sur la muqueuse intestinale.*

M. Garin, recherchant dans les mêmes conditions, à Tunis, des *Ascaris* dans l'intestin de malades qui venaient de mourir, n'a jamais observé cette fixation, mais ces constatations négatives, tout en conservant leur valeur, n'infirmant pas, de l'avis même de leur auteur, les constatations positives de Jerinici et de Fontoymont : elles prouvent simplement que la fixation est facultative et inconstante.

D'ailleurs, M. Garin, observant soigneusement à la loupe, la muqueuse intestinale en des régions où s'étaient trouvés des *Ascaris*, a vu des ulcérations de la muqueuse « points rougeâtres, entourés d'une auréole ecchymotique, et dont le centre laisse écouler un peu de sang ou renferme un petit caillot. »

Ces ulcérations ont été observées par lui, non pas seulement sur les animaux parasités par le *Belascaris canis* (qui, par ailleurs, se comporte comme l'*Ascaris* humain) mais aussi chez l'homme porteur d'*Ascaris* Lombricoïdes. Comment interpréter ces ulcérations, si l'on n'admet pas qu'elles témoignent de la fixation des *Ascaris* à la muqueuse ? Parmi les organes de l'*Ascaris*, un seul, en

effet, est susceptible de léser la muqueuse, c'est l'appareil buccal.

Quelques considérations anatomiques s'imposent pour concevoir cette fixation buccale. Nous envisagerons ici exclusivement l'*Ascaris lombricoïdes*. Des différences anatomiques assez notables le séparant du *Belascaris canis*.

Chez l'*Ascaris lombricoïdes*, « l'extrémité antérieure est constituée par une sorte de bouton, formé par l'ensemble de 3 lèvres. Les bords de chaque lèvre sont finement denticulés. La partie de la lèvre qui limite la cavité buccale est revêtue d'une épaisse couche de chitine. La chitine qui revêt la lèvre sur sa paroi buccale se continue au niveau du pharynx sur un court espace et forme, au début de celui-ci, une courte cavité pré-pharyngienne, en forme d'entonnoir (Garin). » Une musculature puissante permet à l'orifice buccal de se dilater pour exercer une aspiration et de se contracter ensuite sur son contenu.

C'est ainsi, sans doute, que l'*Ascaris* peut appliquer ses lèvres contre la muqueuse intestinale, en aspirer une petite portion, à la façon d'une ventouse, et en ulcérer le pourtour par les denticules qui couronnent les lèvres, tandis que la portion de muqueuse invaginée dans la cavité buccale, est elle-même comprimée, congestionnée, et peut-être plus ou moins digérée par les sécrétions buccales de l'*Ascaris*.

Nulle constatation objective ne permet encore d'affirmer de quelle façon se réalise cette fixation chez l'*Ascaris lombricoïdes*, ce dernier peut se fixer de la même façon que lui.

3° Nutrition de l'*Ascaris lombricoïdes*.

Comme le fait remarquer M. Garin, la fixation est dominée par le problème de l'alimentation. Le fait que la fixation est un phénomène inconstant, peut-être même exceptionnel, chez l'*Ascaris lombricoïdes*, prouve que pour qu'elle se produise, il faut qu'interviennent des conditions d'alimentation également anormales ou des besoins de nourriture exceptionnels.

Cette étude de la nutrition de l'*Ascaris* est très complexe, encore entourée d'une grande part d'inconnu. Nous allons passer en revue les hypothèses émises et les résultats des études récentes sur la question.

A. Hypothèse de la nutrition aux dépens du Chyle.

C'est la doctrine la plus ancienne : Les *Ascaris* ne seraient pas, à proprement parler, des parasites vivant aux dépens de la substance de leur hôte, mais plutôt des *commensaux*, prélevant un tribut sur leur nourriture. C'est ainsi qu'ils étaient considérés comme exerçant surtout une action spoliatrice. Cette théorie est de moins en moins admise actuellement. Signalons que tout récemment encore, M. Neveu-Lemaire se rangeait à cette opinion (Infections parasitaires. Collection Sergent 1921, page 124). « Bien que certains auteurs, dit-il, admettent que ces Nématodes se nourrissent de sang, ce mode d'alimentation semble exceptionnel, normalement le chyle doit être la base de leur nourriture. On conçoit aisément que ces parasites, étant de grande taille et parfois très nombreux, exercent une action spoliatrice certaine. »

B. Hypothèse de la nutrition sanguine.

M. Guiart s'est basé sur le fait, qu'il arrive fréquemment d'observer des *Ascaris* colorés en rouge, pour admettre que ces Nématodes peuvent, exceptionnellement d'ailleurs, se nourrir aux dépens du sang de leur hôte. La disposition de l'armature buccale de l'*Ascaris*, l'existence d'une couronne de denticules pointues sur les lèvres et le fait que le pharynx peut faire ventouse sur la muqueuse, la congestionner, l'ulcérer facilement jusqu'au contact des capillaires si abondants sous la muqueuse, tout cela constitue un faisceau de présomptions en faveur de la nutrition hématique, où tout au moins permet d'en envisager la possibilité. Il est vrai que les sécrétions buccales de l'*Ascaris* ne présentent pas les mêmes propriétés anti-coagulantes que celles de l'*Ankylostome* ou du *Trichocéphale*, mais chez l'*Ascaris* la nutrition hématique est considérée par M. Guiart et ses partisans comme un phénomène exceptionnel, subordonné aux nécessités passagères d'une alimentation plus abondante « lorsque l'*Ascaris* est épuisé par une mue, par exemple, ou lorsqu'il veut produire une grande quantité d'œufs. (Guiart, Parasitologie, page 330). » Chez l'*Ankylostome* ou le *Trichocéphale*, au contraire, la nutrition hématique étant le mode ordinaire d'alimentation, on conçoit que les sécrétions buccales soient orientées dans le sens de l'anti-coagulation.

« Il est certain, dit également Guiart, qu'on peut trouver dans le tube digestif (de l'*Ascaris*) des globules rouges non encore altérés, et il n'est pas rare d'observer de temps en temps le rejet d'*Ascaris* roses ou franchement

rouges ; ce sont des parasites qui ont été expulsés alors qu'ils venaient de se nourrir de sang. »

M. Garin tire de ses expériences personnelles des conclusions défavorables à cette théorie de la nutrition hématique même passagère :

1° Il a observé lui-même, des *Ascaris* rougis, mais a constaté que « si l'on broie ces *Ascaris* colorés, dans de l'eau distillée, l'eau se colore très peu et, examinée au spectroscope, elle ne donne pas les raies de l'Hémoglobine. »

2° D'autre part, il a réalisé diverses expériences sur le *Belascaris canis* (qui paraît se comporter comme l'*Ascaris lombricoïdes* au point de vue nutrition) et ces expériences n'ont pas été à l'appui, non plus, de la théorie hématique. Ces expériences nous paraissent particulièrement intéressantes ; en voici le résumé :

1) Injections sous-cutanées de bleu de Méthylène à des chats parasités ; sacrifiés quelques heures après l'injection :

a) Les *Ascaris* contenus dans l'intestin ont toujours présenté une coloration vert-pâle, surtout marquée au niveau du tube digestif, dans sa partie antérieure.

b) Les Cestodes contenus dans le tube digestif, à côté des *Ascaris*, bien que fixés à la paroi, gardent leur couleur blanche.

c) Le milieu fécal n'est pas teinté en bleu ou vert.

Cette première expérience serait favorable à la doctrine de la nutrition hématique, mais il n'en n'est pas de même des suivantes :

II) *Injections sous-cutanées ou intra-veineuses de Santonate de soude sur des chats infestés par le Belascaris, ainsi que sur des chiens :*

Aucun parasite n'a été expulsé avec des doses de 0,70 centigrammes de Santonate de soude, par injection, alors que l'ingestion de 0,30 centigrammes, suffit pour amener l'expulsion de un ou plusieurs vers.

III) *Recherche négative des Hémolysines dans le corps du Belascaris canis : extraits de broyage d'Ascaris essayés sur du sang « in vitro ».*

Or, chez l'Ankylostome, le Trichocéphale, le Sclérostome du cheval, ces corps Hémolysiniques existent.

Cette dernière expérience est la plus défavorable à l'hypothèse de la nutrition hématique, car pour la première, l'imbibition, légère il est vrai, du tube digestif par la solution de bleu, plaide en faveur d'une nutrition humorale sinon sanguine et, pour la deuxième expérience, on peut objecter qu'elle a été pratiquée à un moment où les parasites n'étaient pas fixés ; seule, la troisième expérience conserve toute sa valeur.

C. *Hypothèse de la nutrition aux dépens des sécrétions et de la surface épithéliale de la muqueuse intestinale.*

Les lésions de la muqueuse, observées dans la région, où l'on trouve des Ascaris, lésions marquant plus ou moins l'empreinte de l'orifice buccal de ces Helminthes, permettent d'admettre que les Ascaris peuvent vivre aux

dépens de la muqueuse elle-même dont ils « brouteraient » en quelque sorte l'épithélium. Il est probable qu'ils se nourrissent plus encore aux dépens des sucs digestifs des glandes intestinales. Enfin, le fait qu'ils se présentent le plus souvent à l'état libre, permet de supposer que le cyle peut, tout à fait accessoirement — et non uniquement comme on le croyait jadis — contribuer à leur nutrition.

CHAPITRE III

Action toxique

Les médecins, envisageant les divers modes par lesquels les vers intestinaux peuvent agir pour troubler l'organisme de leur hôte, n'en sont venus que tardivement à la notion de l'intoxication vermineuse.

Successivement, ont été incriminés, l'action mécanique (obstruction intestinale), l'action spoliatrice, le traumatisme ou l'excitation s'exerçant sur les parois de l'intestin et leurs terminaisons nerveuses.

Il n'est pas douteux qu'en ce qui concerne certains petits nématodes, fixés dans les glandes intestinales, comme les oxyures, ou fixés dans la muqueuse, comme les trichocéphales, ces pathogénies traumatiques ou réflexes, plus encore les inoculations septiques qu'ils favorisent, conservent encore toute leur valeur. Mais, pour les *Ascaris*, il n'en n'est pas de même ; les notions biologiques actuelles nous ont prouvé que le plus souvent la muqueuse intestinale, elle-même, était peu lésée par leur présence et c'est avant tout, par leur *toxicité propre* qu'ils lèsent l'organisme de leur hôte.

Cette toxicité a été bien étudiée, au cours de ces dernières années, au point de vue expérimental, et c'est sur une base scientifique que nous pourrons nous appuyer pour rechercher l'action toxique parmi les manifestations pathologiques présentées par les sujets atteints d'Ascariodiose. Nous envisagerons donc successivement :

- 1° La toxicité expérimentale.
- 2° Les signes cliniques, témoignant de l'intoxication de l'organisme infesté.

A. — *Toxicité expérimentale.*

C'est au cours de ces vingt dernières années que la toxicité vermineuse, admise déjà par divers auteurs (Von Linstow, Perroncito, Blanchard) mais à peine étudiée, a fait l'objet de nombreux travaux qui en font maintenant une notion scientifiquement établie.

Si c'est grâce à l'étude du liquide du Kyste hydatique que cette toxicité vermineuse a été découverte par les cliniciens (qui ont attribué d'ailleurs à la toxicité ce qui relevait de l'anaphylaxie encore inconnue), c'est surtout aux toxines (Ascaridiennes) que se sont adressés les expérimentateurs, pour démontrer l'existence et la nocivité des poisons vermineux. Aussi, resterons-nous strictement dans les limites que nous nous sommes tracées en faisant, avec quelques détails, une revue de ces faits expérimentaux.

Nous nous sommes efforcé de dégager parmi les nombreux protocoles d'expériences que nous avons parcourus, ce qui a trait à l'anaphylaxie et qui, souvent, a été attribué à tort à la toxicité propre, directe, du parasite. Toxicité et pouvoir anaphylactisant sont deux notions bien distinctes, qui semblent cependant avoir souvent été confondues par les expérimentateurs même au cours de travaux récents ; dans certains cas, il est vrai, nous devons reconnaître qu'il est impossible de départager exactement ce qui revient à l'une et à l'autre.

Nous ne voulons pas, dans cette étude sur les acquisi-

tions les plus récentes de la parasitologie, faire une revue historique des travaux faits sur la toxicité ascaridienne avant 1910. Cependant, quelque mérite qu'aient eu les premiers expérimentateurs, ce serait là une revue rapide, car la plupart des travaux datent de ces dernières années. Rappelons simplement que Cafiero semble être le premier auteur qui ait constaté scientifiquement la toxicité ascaridienne, en signalant, en 1898, que l'*Ascaris* vivant intoxique le bouillon de culture, ce qui ne se produit pas avec l'*Ascaride* mort. Cattaneo reprenant en 1913 les mêmes expériences confirme ces premières constatations.

D'autre part, Vaullegeard (1901) tuait des cobayes en 30 à 40 minutes avec 2 cent. cubes de liquide obtenu par la compression du parasite et il émettait déjà l'opinion que l'*Ascaride* renfermait deux toxines ; l'une, soluble dans l'eau et agissant sur le système nerveux, l'autre, soluble dans l'eau et dans l'alcool possédant des propriétés curarisantes. Stazzi, Piana et Belfanti (1905) affirment qu'on peut tuer un cheval par l'injection sous-cutanée ou intra-veineuse de 5 à 10 centigrammes d'extrait aqueux ou glycéринé d'*Ascaris*.

Mais les premières expériences absolument concluantes furent faites par Leroy (1910). Cet auteur tue un chien en une demi-heure par l'injection intra-veineuse de 8 à 10 cent. cubes de liquide périentérique d'*Ascaris* mégalocéphala par kilog. du poids de l'animal ; il constate que l'injection provoque les phénomènes physiologiques suivants : Chute de pression, convulsions respiratoires, anesthésie, parésie de l'arrière train, suppression ou diminution de la coagulation du sang et il conclut que la toxicité

observée n'est pas due à des substances étrangères mais bien aux toxines ascaridiennes.

Enfin, en 1912, Weinberg, dans un rapport présenté au 1^{er} Congrès international de physiologie comparée (17 au 23 octobre 1912) et dans une Revue parue dans le Bulletin de l'Institut Pasteur, sur les toxines vermineuses, tout en donnant de multiples preuves de la toxicité d'autres helminthes (Ankylostomes, Tœnias, Sclérostomes, etc...) réserve une place à part à l'*Ascaris*, ou plutôt aux toxines ascaridiennes. Avec les expériences de ses prédécesseurs ; il rappelle ses propres constatations : « Il est très facile, dit-il, d'avoir la conviction absolue que les phénomènes toxiques observés à la suite de l'injection *péri-entérique* sont dus aux propriétés mêmes du liquide lorsqu'on recueille ce liquide pur et stérile par la technique que nous avons indiqué. Bien que l'activité de ce liquide diffère d'un parasite à l'autre, on arrive presque toujours à tuer un cobaye de 200 à 300 grammes par l'injection intra-veineuse de 2 à 4 cent. cubes de liquide frais. Nous avons même recueilli un liquide exceptionnellement toxique qui, injecté dans les veines à la dose de 0,5 à 0,6 centimètres cubes, tuait un cobaye de 5 à 600 grammes... » Remarquons que la mort qui survint à la suite de l'injection intra-veineuse de liquide ascaridien, n'est pas due à l'incoagulabilité du sang. Nous avons, en effet, très souvent constaté que le sang recueilli immédiatement après la mort de l'animal, coagule normalement et laisse voir un sérum parfaitement clair et non teinté par l'hémoglobine. Il est très probable que cette toxine agit surtout sur le système nerveux. D'ailleurs Messinéo (1905) avait déjà constaté que l'injection sous dure-mérienne de ces poi-

sons provoque rapidement une chromatolyse des cellules nerveuses.

En 1914, Brinda, de Turin, sous le titre de « Contribution à la Connaissance de la Toxicité des *Ascaris lombricoïdes* » apporte dans un mémoire très documenté (Archives de Médecine des Enfants, Octobre 1914) les résultats très intéressants de nombreuses expériences personnelles. Il expose d'abord la méthode qu'il a suivie pour obtenir des extraits actifs et comparables ; il s'adresse aux *Ascaris* recueillis vivants et en fait une macération et une légère digestion artificielle, dans un milieu glyciné et acidifié, strictement dosé, soit :

5 grammes d'*Ascaris* ;

20 grammes de glycérine ;

80 grammes de sérum physiologique ;

5 gouttes d'acide chlorhydrique.

Il pratique un étuvage de 24 heures à 37° ; il expérimente ensuite la solution fraîche sur la grenouille, le cobaye, le lapin et le chien.

1^{re} *Expérience sur la grenouille.*

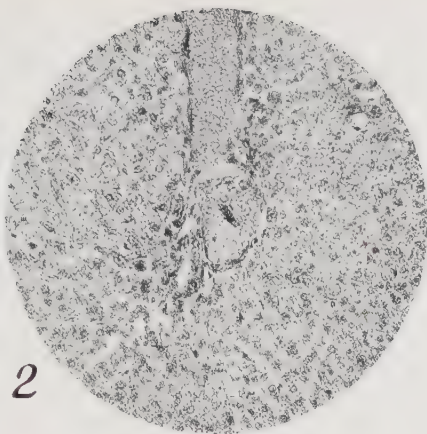
Brinda procède soit par instillation sur le cœur découvert, soit par injection sous-cutanée à cœur découvert ou non.

En versant sur le cœur découvert de la grenouille une goutte d'extrait ascaridien, il obtient une excitation qui se prolonge pendant quelques minutes et porte le nombre des pulsations de 38 à 58.

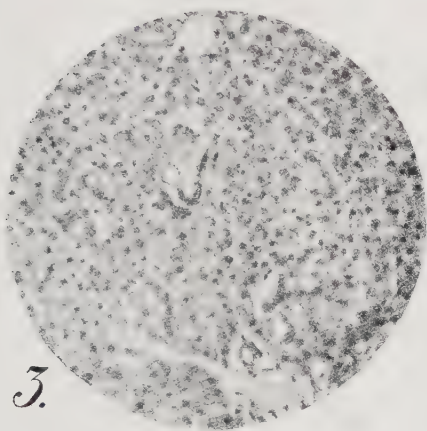
L'injection de quelques gouttes de la même solution par voie sous-cutanée, donne lieu, à ce niveau du cœur, soit à une excitation (si dose faible égale à 1 à 3 gouttes)



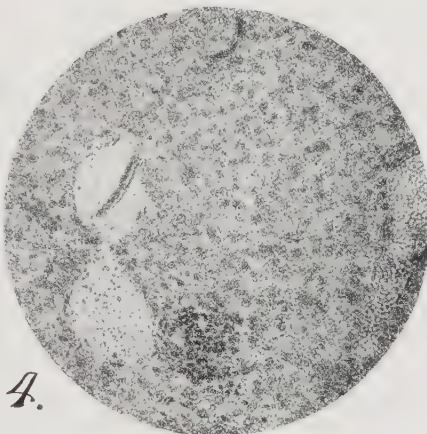
1.



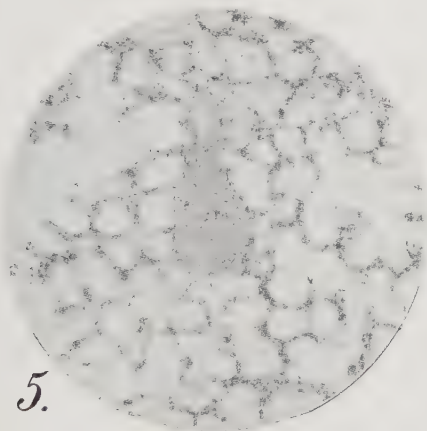
2.



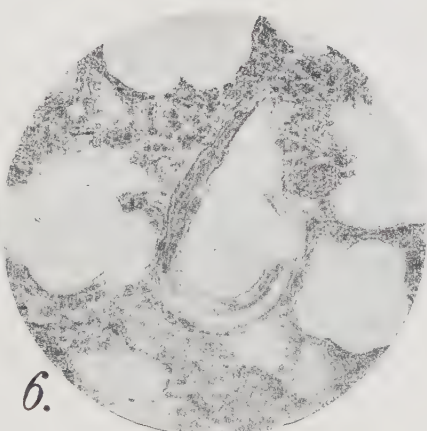
3.



4.



5.



6.

1° **Larve d'Ascaris** dans le sang de la Veine porte d'un cobaye tué 17 heures après l'injection d'œufs.

2° **Coupe de Foie de cobaye.** — Larve dans une Veine interlobulaire.

3° **Coupe de Foie de cobaye.** — Larve dans le Parenchyme lobulaire.

4° **Coupe de Foie de souris.** — Larve dans une Veine intralobulaire.

5° **Coupe de Poumon de souris.** — Larve dans un petit vaisseau sanguin (Veine ?).

6° **Coupe de Poumon de cobaye.** — Larve dans une alvéole.
(Notez son développement considérable).

soit à une inhibition du cœur, se traduisant par un ralentissement progressif (si dose plus forte).

Dans ce cas, aux troubles cardiaques, se surajoute une parésie des membres postérieurs.

2° Expérience sur le cobaye (injection sous-cutanée).

L'injection sous-cutanée d'une petite dose de la solution toxique ($\frac{1}{2}$ cent. cube pour un cobaye de 420 grammes) ne donne pas de troubles bien apparents, mais répétée pendant plusieurs jours, elle provoque une altération de l'état général (amaigrissement rapide) et des troubles de la formule sanguine (les globules rouges passent du taux de 4.500.000 à 3.900.000 et les globules blancs de 11.000 à 14.000).

Brinda fait ensuite des expériences comparatives avec des extraits d'ascaris différents et a constaté que la toxicité variait suivant les *Ascaris* mais que l'action toxique s'exerçait suivant le même mode.

Il constate également que les extraits ayant suivi un début de putréfaction sont moins toxiques que les extraits frais et en conclut que « la toxicité des helminthes ne doit pas être attribuée à des phénomènes de putréfaction, ni à l'action des bactéries ou de leurs toxines ; en ce cas, l'injection endo-péritonéale devrait provoquer une péritonite violente ».

3° Expériences sur le cobaye, le lapin, le chien par injection intra-veineuse.

Brinda constate d'abord qu'une petite dose de liquide ascaridien introduite dans les veines *est capable de pro-*

voquer la mort de l'animal en expérience, et il note que la mort ne peut être attribuée dans ce cas au choc protéique et à la vaso-dilatation qu'il provoque, car l'injection préalable d'*adrénaline* n'empêche pas l'abaissement de tension ni la mort.

Par contre, l'extrait parathyroïdien, injecté en même temps que le liquide ascaridien a réussi à prolonger la vie des cobayes mis en expérience avec des témoins qui n'avaient subi que l'injection du liquide ascaridien. Cette action de l'extrait parathyroïdique est considérée comme attribuable à la fonction antitoxique de la parathyroïde.

L'expérimentation faite avec un extrait ascaridien préparé depuis plusieurs jours, montre que plus l'extrait est vieux moins il est toxique.

Enfin, Brinda expérimentant sur des chiens par injection intra-veineuse dans la saphène, étudie les troubles de l'intoxication sur la circulation et la respiration ; il observe qu'une dose supérieure à 1 cent. cube d'extrait par kilogramme d'animal en expérience provoque un abaissement de tension intense, un ralentissement progressif du cœur et son arrêt au bout de quelques minutes ; il constate aussi les troubles respiratoires qui suivant la dose de toxique injectée, se manifestent par des troubles du rythme (tendance au ralentissement) ou par une action tétanisante aboutissant à la mort (avec une dose plus forte).

Ces expériences très intéressantes de Brinda paraissent avoir été ignorées par la plupart des auteurs qui se sont occupés après lui de cette question ; elles ont fait entrer l'étude de la *toxicité* ascaridienne dans sa période vraiment scientifique.

D'autres auteurs étrangers, étudiant également la toxicité des *Ascaris*, se sont placés à un point de vue plutôt clinique que physiologique et ont voulu extraire et isoler à l'état pur le ou les poisons responsables des troubles provoqués.

Flüry, dans une étude parue à Leipzig, en 1912, sur « la chimie et la toxicologie des *Ascaris* » fait en quelque sorte une dissection chimique de ces helminthes ; il trouve que leur cuticule ne serait pas composée exclusivement de chitine, mais qu'elle renfermerait aussi une substance albuminoïde semblable à la Kératine ; de plus, les *Ascaris* seraient riches en ferments très actifs. Il aurait découvert, en outre, un composé auquel il donne le nom de *diascari-alcool* (mélange de glycérine et de cholestérine). Pour lui, les substances volatiles de la série grasse absorbées par l'hôte du parasite lèseraient *électivement* son système nerveux central. Les alcalis, les *aldehydes*, les éthers irritant les méninges et augmentant la production de liquide céphalo-rachidien pourraient produire des réactions méningées.

Deux Japonais, Shimamura et Fujiï (1917) en partant soit du liquide coelomique, soit de préparations d'*ascaris* séchés et réduits en poudre, ont obtenu un mélange d'albumoses et de peptones qui a toutes les propriétés toxiques observées dans les maladies causées par ces helminthes. Ce produit, l'*Ascarone*, se trouve d'ailleurs chez d'autres helminthes et tandis que certains extraits d'*ascaris* (à l'alcool, à l'éther) sont hémolytiques, l'*ascarone* ne l'est pas. Cet *ascarone* est une toxine primaire, et n'a pas les propriétés d'un anaphylactogène ; l'injection intra-

veineuse de cette toxine donne cependant des accidents analogues au choc anaphylactique.

Simonin, de Nancy, sous l'inspiration de Vuillemin et de Parisot, dans une série de travaux qui lui ont permis d'édifier sa thèse si remarquable sur les toxines vermineuses, a repris par le début les diverses expériences faites antérieurement à lui et s'est efforcé de grouper suivant les divers appareils intéressés, les divers troubles toxiques qu'il a pu produire.

1° *Les extraits.*

Son premier soin a été de perfectionner la technique dans la multiplicité des produits vermineux utilisés ; comme *matériel*, il s'est adressé soit aux produits physiologiques : liquides larvaires, sécrétions glandulaires des sucs, soit surtout aux produits artificiellement obtenus : *extraits de parasites*. En ce qui concerne l'*Ascaris*, comme ses prédécesseurs, il a utilisé le liquide péri-entérique obtenu par broyage des parasites.

Ce liquide péri-entérique peut être utilisé tel quel, prélevé avec les précautions d'asepsie indispensables, mais on peut aussi en isoler un extrait en le précipitant par l'alcool absolu. Ce précipité, recueilli sur filtre, peut être, après évaporation de l'alcool, redissous dans l'eau physiologique et fournir un extrait partiel.

A. — Injectable. Le filtrat évaporé abandonne des substances partiellement solubles dans l'eau physiologique ; il donne un deuxième extrait partiel.

B. — Injectable également.

Les expériences montrent que la solution A et la solu-

tion B provoquent des effets physio-pathologiques différents (Simonin).

Contrairement aux auteurs étrangers dont nous avons résumé les travaux (Flüry, Shimamura), Simonin ne cherche pas à faire une analyse chimique aussi complète que possible des extraits toximens, dont la composition est, on le sait, extrêmement complexe (graisses, albumoses, cétones, acides aminés, bases puriques, alcaloïdes cristallisables, etc...) En fait, cette analyse chimique masque sous son apparente rigueur scientifique, une erreur initiale qui consiste à assimiler arbitrairement aux toxines vermineuses fraîches, actives, un certain nombre de substances qui ne sont, le plus souvent, que des produits de transformation.

C'est en physio-pathologiste surtout que Simonin a agi ; il s'est attaché à faire varier l'état physico-chimique des extraits employés et a constaté leur action sur les diverses fonctions de l'animal intoxiqué.

Il a constaté d'abord que le *chauffage* de l'extrait est capable de supprimer complètement sa toxicité (à une température voisine de 100°) ; il a vu aussi après Leroy, que dans un extrait liquide, la précipitation des albuminoïdes et leur élimination par filtration diminue dans de grandes proportions cette toxicité.

C'est habituellement au liquide péri-entérique d'*Ascaris mégalocéphala* (*Ascaris* du cheval) en solution aqueuse plus ou moins concentrée, qu'il a arrêté son choix ; c'est cet extrait qu'il est, en effet, le plus facile de se procurer, c'est avec lui aussi que l'on peut obtenir pour le laboratoire les doses et les dilutions le plus facilement comparables.

2° *Technique de l'expérimentation.*

Les *animaux* auxquels les expérimentateurs se sont adressés ont été le cheval, le lapin, le cobaye ; alors que pour l'étude des phénomènes anaphylactiques, il est nécessaire de s'adresser au cheval, souvent porteur d'*Ascaris*, pour la recherche de la toxicité et l'expérimentation, on peut, sans inconvénients théoriques et avec grand avantage pratique, utiliser le lapin ou le cobaye. Simonin a expérimenté surtout avec des lapins, ce qui rend ses diverses expériences plus facilement comparables.

Les *voies d'introduction de la toxine* sont, soit l'*injection intra-veineuse*, facile et le plus souvent utilisable, mais présentant l'inconvénient de faire passer le toxique d'abord par le poumon, soit l'*injection intra-cardiaque* (lapin ou cobaye) plus délicate comme technique, plus traumatisante, mais préférable en ce qu'elle permet au toxique de se répandre directement dans l'économie.

La voie digestive, ou même l'injection dans la *veine mésentérique*, bien que réalisant des conditions plus physiologiques, sont à éliminer parce que le passage à travers le foie diminue beaucoup les effets toxiques de l'extrait vermineux utilisé.

La voie *sous-cutanée* ou intra-péritonéale, réalisant une pénétration plus lente du poison, ne présente d'intérêt que pour l'étude de l'intoxication chronique.

Si l'on recherche exclusivement la *toxicité de l'extrait ascaridien* en lui-même, il est préférable de recourir à une *injection unique* ou à plusieurs *injections fractionnées*, mais à intervalles très rapprochés ; c'est ainsi seulement que l'on sera complètement à l'abri des manifes-

tations anaphylactiques (à condition, bien entendu, que l'animal ne soit pas parasité ou n'ait pas été sensibilisé antérieurement.)

Les doses à employer, lorsqu'on est en possession d'un liquide *péri-entérique* ascaridien « étalon » varient suivant l'animal en expérience. Si l'on utilise le lapin, il faut savoir que cet animal est tué en 4 ou 5 minutes (pour un lapin de 3 kilogr.) avec une dose de 2 centimètres cubes de liquide *péri-entérique* d'*ascaris mégalocephala* : il faudra donc pour analyser les manifestations toxiques, s'adresser à une dose très inférieure à 2 cent. cubes (soit par fractionnement soit par dilution 10 ou 20 0/0 dans du sérum physiologique).

Les expérimentations comparées du liquide ascaridien avec le liquide hydatique ou l'extrait aqueux de *taenia* montrent que c'est le liquide *péri-entérique* de l'*Ascaris* qui possède la plus grande toxicité ; la toxicité de 2 cent. cubes de liquide ascaridien n'est égale que par 20 cent. cubes de liquide hydatique ; l'extrait de *Toenia saginata*, il est vrai, paraît plus toxique que le liquide hydatique, cela tient sans doute à la plus ou moins grande abondance de matières protéïques dissoutes dans ces extraits.

ANALYSE DES MANIFESTATIONS TOXIQUES EXPÉRIMENTALES.

C'est à Simonin que revient le mérite d'avoir avec une méthode réellement scientifique, fait une étude analytique des troubles provoqués par l'injection de toxines vermineuses dans l'organisme animal en observant ce qui se passait au niveau de chacun des principaux appareils. Il s'est adressé aux toxines fournies par divers helmin-

thes (liquide hydatique, liquide vésiculaire du *Cysticercus pisiformis*, extrait aqueux de *Tœnia*) mais c'est l'extrait péri-entérique d'*Ascaris mégalocéphala* qui a été son matériel de prédilection, aussi bien n'envisagerons-nous ici que les troubles observés par lui sous l'influence des toxines ascaridiennes.

1° *Action sur la circulation et la respiration.*

Leroy, le premier, a signalé les troubles circulatoires et respiratoires qu'il avait observé chez le chien, à la suite d'injections intra-veineuses de liquide péri-entérique, l'action hypotensive énergique de ce liquide persistait même après précipitation et filtration des matières protéiques qu'il renferme.

Nous croyons devoir, en raison de leur intérêt, reproduire intégralement les expériences suivantes de Simonin :

« *Expérience 52.* Lapin, 1 kil. 50 gr. Inscription de la pression carotidienne : manomètre de Fr. Franck. Inscription de la respiration. Pression initiale égal : 9 cent. Injection par voie jugulaire de 1 cent. cube de liquide péri-entérique frais d'*Ascaris mégalocéphala* du cheval. Pendant les premières secondes, baisse légère de la pression, puis soudain, après une minute, la pression tombe brusquement à 4 cent. ; le cœur se ralentit (60 puls. par minute) passagèrement ses contractions augmentent légèrement d'amplitude, la respiration s'accélère et devient très irrégulière et superficielle. La chute de pression s'accroît rapidement, le cœur bat de plus en plus vite, les pulsations deviennent incomptables et la mort survient après deux minutes. »

Ainsi, une dose de 1 cent. cube de liquide pur donnait

une action hypotensive et des troubles du système respiratoire tels que la mort s'ensuivait en deux minutes. « Mêmes effets produits par le liquide d'*Ascaris lombricoïdes* ».

Il était nécessaire de faire une dilution assez forte du liquide initial pour faire une étude analytique de ces troubles. C'est ce que Simonin réalisa dans la 2^e expérience.

« *Expérience 55.* Lapin, 2.000 gr. Inscription de la pression carotidienne ; manomètre Fr. Franck. Inscription de la respiration. Pression initiale égale à 10 cent. cubes. Injection par voie jugulaire de 10 cent. cubes de liquide péri-entérique d'*Ascaris lombricoïdes* au 1/20^e. Durée de l'injection, 45 secondes.

Aussitôt après, la pression s'abaisse à 6 cmc, le cœur se ralentit (50 à 60 puls. par minutes) ses contractions s'amplifient, en même temps qu'augmente sa force impulsive, la pression remonte passagèrement à 11 cmc, puis, deux minutes après l'injection, elle se met à baisser progressivement, atteignant 5 cmc vers la 3^e minute, le rythme du cœur est irrégulier présentant des alternatives de pulsations lentes et hautes et de pulsations rapides et faibles ; ces dernières persistent seules après la 3^e minute, cependant que la pression s'abaisse de plus en plus. Mort après 8 minutes. »

Dès après l'injection, s'établit une respiration du type périodique, caractérisée par l'apparition assez régulière de grands mouvements inspiratoires, séparés par des inspirations faibles plus ou moins ralenties. »

Cette observation nous offre un exemple typique des troubles obtenus par l'expérimentation avec les toxines vermineuses. Elle nous rend compte, en même temps de

l'extrême toxicité du liquide ascaridien, puisque, même dilué de façon à réaliser pour un lapin une dose de $\frac{1}{2}$ cent. cube, il donne encore la mort en 10 minutes. Les troubles occasionnés ne sont pas propres à l'intoxication ascaridienne ; on les provoque par l'injection de liquide hydatique ou d'extrait de *Toenla* mais ici, ils prennent leur maximum d'accuité.

Ces manifestations cardio-vasculaires sont constituées par :

- 1° Un abaissement intense de la pression artérielle.
- 2° Des modifications du rythme cardiaque.

A. — Phase de ralentissement du cœur avec énorme augmentation de l'amplitude des pulsations.

B. — Phase d'accélération extrême, avec affaiblissement des contractions.

Ces troubles du rythme cardiaque ne peuvent être considérés comme dûs simplement à une adaptation du cœur pour compenser l'hypotension ; la bradycardie initiale ne pourrait pas s'expliquer ainsi et il faut évidemment la mettre sur le compte de l'intoxication du myocarde.

Les troubles respiratoires associés sont également du type des troubles toxiques. Cette respiration *périodique* avec phases successives d'accélération et de ralentissement des mouvements respiratoires n'est-elle pas assimilable au Cheyne-Stokes des urémiques ?

ACTION SUR LE SYSTÈME NEURO-MUSCULAIRE

Les phénomènes d'*excitation générale* observés immédiatement après l'injection sont particulièrement violents avec les toxines ascaridiennes, qu'il s'agisse de liquide

péritérique de l'*Ascaris mégalocéphala* ou du *Lombri-coïdes*. On sait que ces troubles sont nuls, ou à peu près, après l'injection du liquide hydatique.

Ce syndrome nerveux d'intoxication, consiste en convulsions, contractions, tétanisations généralisées ; on l'obtient même avec des doses très faibles de toxine ascaridienne, qui se comporte comme un poison essentiellement *convulsivant*.

On peut opposer cette action du poison ascaridien convulsivant à celle de la toxine extraite des *tœnias* ; qui donne lieu à des paralysies plus ou moins généralisées. Cette notion n'est pas sans intérêt pour expliquer, en partie, la pathogénie des accidents produits par l'infestation ascaridienne.

ACTION SUR LES APPAREILS DIGESTIFS ET URINAIRES.

La rapidité d'action des poisons ascaridiens sur les fonctions essentielles de la vie, ne permet pas l'analyse des troubles digestifs plus lents à se montrer. Aussi, si l'on connaît les diarrhées provoquées par l'injection d'extrait de *Toenia*, agissant à plus longue échéance, n'avons-nous aucune notion expérimentale sur l'action des toxines ascaridiennes, elles *tuent* trop vite pour donner à l'intestin le temps de réagir.

Il en est de même en ce qui concerne les troubles urinaires que l'on n'a pu étudier expérimentalement que dans l'intoxication *tœniasique* (Simonin). On sait toutefois que les animaux intoxiqués par le liquide péri-entérique d'*Ascaris*, meurent avec des urines albuminuriques

et même sanglantes (urines non émises recueillies dans la vessie).

ACTION SUR LE SANG

Etant donné la biologie des *Ascaris* qui ne se nourrissent de sang qu'à titre exceptionnel, il semblerait que l'on ne doive pas trouver dans leurs humeurs de substances hémolysantes, anticoagulantes, comme chez les ankylostomes ou trichocéphales. A vrai dire, l'extrait ascaridien est moins toxique, à ce point de vue que celui de ces petits nématodes, mais il ne saurait être considéré comme inoffensif.

Lintwarew a vu que l'injection de liquide ascaridien produisait rapidement une érythrophagie intense, les macrophages, surtout ceux de la rate et des ganglions lymphatiques absorbent en totalité des globules rouges en apparence intacts.

Les réactions au niveau des globules blancs (eosinophilie) nous paraissent, par contre, être beaucoup plus fonction de l'anaphylaxie que de la toxicité propre de l'*Ascaris* comme nous l'exposerons plus loin.

Les troubles sanguins les plus évidents sont ceux que l'on a observés *dans la coagulation* qui se montre très nettement influencée par l'intoxication ascaridienne, bien qu'à un moindre degré que par les toxines de l'*Ankylostome*, bien étudiées à ce point de vue par Loeb et Smith.

Dès 1910, P. Emile Weil et Boyé, mettaient en évidence cette action anticoagulante des extraits ascaridiens.

Expérimentant avec des extraits desséchés, broyés, puis mis à macérer dans du sérum physiologique (extrait d'*Ascaris Equorum* ou *Mégalocephala*) ils ont opéré sur

10 lapins en utilisant soit les extraits de la partie antérieure du ver (0 gr. 11 par tête) soit les extraits d'un animal complet.

« Les extraits de tête ne se sont pas montrés plus actifs que les extraits totaux. *Le retard de coagulation, disent-ils, est à peu près constant* ; il n'est pas proportionnel aux doses employées. Celles-ci ont varié de 0 gr. 70 à 2 gr. pour des lapins de 2 kilogr. environ... »

L'action anticoagulante manifestée après injection périphérique a manqué lorsque l'extrait fut injecté par les veines mésentériques mais nous n'avons fait que deux expériences. On sera étonné des fortes doses apparentes de toxines employées par les expérimentateurs (jusqu'à 2 grammes) mais il s'agit là d'une dilution d'un extrait de broyage, à un taux d'ailleurs indéterminé et non de liquide péri-entérique pur comme dans la 1^{re} expérience que nous avons relatée.

Nous devons relater maintenant une expérience de Simonin qui complique un peu cette première donnée établie par Weil et Boyé et paraît même, jusqu'à un certain point, contradictoire.

« *Expérience 53* (Simonin). 2 cent. cubes de sang prélevés à un lapin sont déversés dans un tube à essai. Coagulation complète en 6 minutes. La même quantité de sang mise dans un tube de même calibre et dans des conditions identiques, est additionnée d'une goutte de liquide ascaridien frais. Coagulation totale en 4 minutes.

Le lapin reçoit alors par voie veineuse 1 cent. cube de liquide ascaridien, dose qui le tue en 2 minutes. 10 cent. cubes de sang prélevés au moment de la mort sont répartir en deux tubes semblables. Dans le tube 1, le sang

additionné de 2 goutets de liquide ascaridien coagule en 12 minutes. Dans le tube 2, le sang seul ne présente, après 2 heures, aucune ébauche de coagulation ».

Ainsi donc, si le liquide ascaridien en injection *provoque un retard de coagulation*, mis en présence de sang « in vitro » il se montre exempt de cette propriété anticoagulante, et ce fait paradoxal nous paraît relever d'un phénomène d'ordre général qui ne peut s'observer que sur le sujet vivant : Le choc *colloïdoclasique*. Simonin, sans employer ce terme avait bien saisi ce fait en concluant : « Les modifications de la coagulabilité peuvent être en effet le résultat d'influences complexes et se trouve en particulier sous la dépendance de la pénétration dans l'organisme de substances *protéiques* étrangères contenues dans les liquides ou extraits inoculés ».

LES LÉSIONS ANATOMIQUES DANS L'INTOXICATION VERMINEUSE EXPÉRIMENTALE

Suivant l'exemple de Bedson et de Simonin, nous étudierons les lésions observées :

- 1° Dans l'intoxication aiguë ;
- 2° Dans l'intoxication chronique.

I. — *Intoxication aiguë.*

Ce qui préomine, c'est l'hyperhémie diffuse des organes visible dès l'ouverture du cadavre de l'animal en expérience.

La congestion est manifeste au niveau des poumons, du foie, moins évidente, bien que constante, au niveau des reins ; on trouve au niveau de ces organes des foyers

hémorragiques plus ou moins limités, tandis que leur surface présente des ecchymoses, comme d'ailleurs celle de la plupart des séreuses. La rate est particulièrement affectée par ces hémorragies interstitielles.

La teinte hémorragique observée avec une sorte d'électivité sur l'intestin grêle des animaux tués par des toxines téniasiques, ne s'observe pas avec la même intensité dans l'intoxication ascaridienne. Le cœur est dilaté.

Lésions congestives, diffuses, avec, en certains points, des lésions franchement hémorragiques, telles sont les seules altérations appréciables à la suite de l'intoxication suraiguë ou aiguë ayant tué en quelques minutes l'animal en expérience. C'est en vain que l'histologie recherche des lésions plus fines dans ces tissus frappés brusquement et mis dans l'impossibilité de réagir contre l'agent vulnérant.

II. *Intoxication chronique.*

Ce terme de « chronique » peut prêter à équivoque. Dans l'intoxication expérimentale, il s'applique en réalité non pas à des cas de très longue durée, mais à ceux où l'intoxication n'a pas immédiatement sidéré l'organisme lésé et lui a permis de réagir à sa façon.

Un lapin mort le lendemain ou le surlendemain de l'injection toxique est mort d'intoxication chronique.

Ce ne sont plus ici les altérations congestives qui prédominent, mais on rencontre des lésions cellulaires des divers tissus nobles qui ont une certaine électivité. Ce sont, pour la plupart, des lésions microscopiques.

Au foie, c'est une hypertrophie cellulaire avec dégénérescence graisseuse prédominant dans les cellules qui avoisinent la veine sus-hépatique, comme l'ont montré

Messinéo et Calamido, Pomella. On note, de plus, une infiltration lymphocytaire des espaces portes avec parfois de véritables nodules lymphatiques.

La rate présente d'abondantes granulations pigmentaires ferrugineuses.

Au niveau des reins, les lésions intéressent surtout les cellules nobles sécrétantes des tubuli contorti (tuméfaction et état vacuolaire — parfois même fonte cellulaire plus ou moins localisée).

Mais c'est au niveau des organes à sécrétion interne et du système nerveux que s'observent les lésions les plus caractéristiques. Elles ont fait l'objet d'études parallèles de deux élèves de Weinberg, dans les laboratoires de l'Institut Pasteur, Bedson et Rachmanow.

Les examens anatomiques de Philippe Bedson, pratiqués en 1913, sur les organes à sécrétion interne d'animaux morts d'intoxication vermineuse (et en particulier avec du liquide péri-entérique d'*Ascaris mégalocephala*) lui ont montré que l'intoxication vermineuse aiguë ne laissait à leur niveau aucune lésion. La toxine ascaridienne injectée à la dose de 2 cent. cubes tue trop rapidement le cobaye pour laisser des traces histologiques.

Les lésions observées l'ont été à la suite d'intoxication chronique par injection de $\frac{1}{2}$ cent. d'une dilution de toxine ascaridienne, variant de 1/50 à 1/20. Plusieurs injections répétées quotidiennement étaient nécessaires. Ces doses étant compatibles avec une survie assez prolongée, les cobayes étaient sacrifiés au bout de 1 à 4 semaines. Les conclusions suivantes de Bedson expriment le résultat de ses recherches histologiques :

1° C'est la *capsule surrénale* qui présente les lésions les plus importantes.

Le corps thyroïde réagit également, mais surtout dans l'intoxication prolongée. Les autres glandes à sécrétion interne (hypophyse, pancréas, ovaires et testicules) ne présentent, en général, que fort peu de lésions.

2° L'importance des lésions de la capsule surrénale et du corps thyroïde est plutôt en rapport avec le nombre d'injections et la durée de l'intoxication qu'avec la quantité de toxine injectée.

3° Les lésions sont absolument les mêmes que le produit vermineux provenant d'*Ascaris* ou d'une espèce quelconque de *Tœnias*.

4° Les organes à sécrétion interne réagissent à l'action des toxines vermineuses de la même façon que vis-à-vis des toxines ascaridiennes ou de produits chimiques nuisibles.

Voyons maintenant avec Rachmanow (1914) quelles sont dans l'intoxication vermineuse les lésions du système nerveux ?

Dans cette étude expérimentale et anatomique sous la même étiquette « intoxication » l'auteur groupe les lésions produites par l'intoxication proprement dite et par l'anaphylaxie ; c'est de la seule intoxication qu'il sera question ici.

Rachmanow a expérimenté avec des extraits d'*Ascaris mégalocéphala* (et accessoirement de *tœnia plicata* du cheval) ; il faisait quotidiennement des injections sous-cutanées au cobaye de son produit toxique convenablement dilué.

Ses expériences l'ont amené à exprimer les conclusions que voici :

1° Le système nerveux central du cobaye ne réagit pas toujours à l'intoxication vermineuse. On ne trouve chez cet animal des lésions nerveuses que dans le cas où il a présenté de son vivant des symptômes cliniques plus ou moins graves. Certains individus peuvent résorber des quantités considérables de produits vermineux sans donner lieu à une réaction nerveuse tant soit peu marquée.

2° Les lésions qu'on observe dans l'intoxication aiguë ou suraiguë portent sur la cellule nerveuse, la cellule neuroglique et sur la fibre de la substance blanche.

En dehors des différents degrés de chromatolyse, la cellule nerveuse présente souvent un nombre considérable de canaux sinueux creusés dans toute l'épaisseur ou dans une partie de son protoplasma.

La cellule neuroglique présente les différents stades de la transformation amiboïde..

Ces lésions nerveuses contingentes paraissent être les manifestations les plus tardives de l'intoxication vermineuse. Comme on ne les obtient qu'à la suite d'injections répétées, on peut se demander si elles ne reconnaissent pas comme cause, sinon l'anaphylaxie vraie, susceptible, nous le verrons de donner lieu à des lésions semblables, tout au moins les petits chocs répétés dont l'action est beaucoup plus élective sur le système nerveux que celle des toxines ascaridiennes proprement dites.

B. — SIGNES CLINIQUES DE L'INTOXICATION

Il peut paraître arbitraire et d'une audace excessive de

vouloir dégager parmi les symptômes présentés par les sujets atteints d'helminthiase ceux qui relèvent plus particulièrement de l'intoxication. Le problème est, en effet, extrêmement complexe et les récentes découvertes de la biologie concernant l'anaphylaxie, le choc et l'accoutumance, ne sont pas faites pour le simplifier.

A l'aurore de la théorie de l'intoxication vermineuse, on a attribué à l'action toxique propre des vers, toute une série de troubles qui ne témoignent en réalité que d'un déséquilibre humoral plus ou moins brusque. Nous nous sommes efforcés de faire une revue critique des faits donnés tout récemment encore comme d'origine toxique spécifique, sans nous dissimuler ce qu'il peut y avoir d'un peu artificiel, peut-être même prématuré dans cette étude entreprise à la lumière des données biologiques les plus récentes.

Ces troubles toxiques observés en clinique montrent soit une allure chronique, soit plus souvent un tableau symptomatique aigu et c'est dans ce cas surtout qu'il est difficile de faire la part de ce qui revient au choc et de ce qui dépend de l'intoxication.

Celle-ci peut se réaliser de deux façons :

1° Par les sécrétions des parasites vivants : salive, excréta parasitaires. Ces sécrétions imbibent le milieu intestinal et sont ainsi absorbées par la muqueuse.

2° Par les produits de désintégration des parasites morts ; ceci s'observe surtout dans l'ascaridiose. Le processus qui rend compte des accidents survenant après l'ingestion d'un anthelmintique (la toxicité propre du vermifuge étant dans ce cas hors de cause) est celui qui se rapproche le plus des conditions expérimentales où l'on

opère le plus souvent avec des produits de broyage qui sont également à l'état cadavérique.

Il va sans dire que les troubles toxiques de l'Helminthiase intestinale, relevant d'une absorption par voie digestive soumise au contrôle du foie, ne revêtent pas les caractères de gravité et d'acuité de l'intoxication expérimentale. Nous aurons le tableau d'une intoxication chronique légère le plus souvent avec quelques accès épisodiques aigus qui manifesteront son existence *car elle est le plus souvent latente*. Nous envisagerons ces troubles suivant les appareils intéressés, étudiant ensuite à part quelques syndromes plus spéciaux.

1° *Troubles digestifs.*

Nous éliminerons naturellement, parmi les troubles digestifs présentés par les porteurs d'*Ascaris*, ceux qui sont attribuables aux migrations des vers, aux infections qu'ils peuvent inoculer, et aux perforations que, dans des cas très exceptionnels, ils auront pu produire.

Les modifications de l'appétit sont d'ordre variable. On observe moins souvent ici la *boulimie* que dans le *tœniasis* ; les sujets présenteront plus fréquemment de l'anorexie ou des perversions de goût.

Les *douleurs gastriques*, le météorisme, les vomissements rappelant parfois le syndrome du début de la grossesse paraissent relever d'une origine toxique. Le *chimisme gastrique*, d'ailleurs, témoigne souvent de modifications de la sécrétion : *hyperchlorhydrie* manifeste (Schümann, Müller), moins accusée cependant dans l'*Ascariodiose* que dans l'intoxication par l'*ankylostome* ou les *Toénias*.

Les troubles intestinaux que l'on serait tenté d'attribuer surtout à l'action de la présence des parasites dans la lumière intestinale ou à leur fixation sur la muqueuse relèvent aussi, pour une grande part, de l'intoxication. Il semble même que l'on soit en droit de différencier les manifestations d'entéro-colite avec constipation habituelle, coliques sèches, d'origine irritative, des diarrhées constantes, de long-cours, véritables *diarrhées d'élimination* toxinienne, que l'on a pu reproduire d'ailleurs expérimentalement par l'introduction sous la peau de faibles doses de toxique. Mais tous ces troubles sont habituellement associés ; l'entéro-colite comporte elle-même des phases diarrhéiques, l'intoxication n'est pas étrangère à sa production et dans tous ces troubles il faut tenir compte aussi de l'état de sub-infection intestinale entretenu par les inoculations microbiennes successives dues aux helminthes.

2° *Troubles nerveux.*

Ces troubles affectent divers domaines de la sphère nerveuse ; leur caractère essentiel est d'être transitoire et de ne reposer sur aucun substratum anatomique. Il faut être prudent dans leur étude et ne pas se hâter d'attribuer à l'intoxication vermineuse des manifestations qui relèvent, avant tout, du pithiatisme, mais on doit se garder aussi de l'exagération inverse vers laquelle tendaient naguère de nombreux cliniciens qui allaient jusqu'à nier leur existence.

Envisageons rapidement ces diverses manifestations.

Les troubles sensitifs ont pu consister, dans certains cas, en *algies* diffuses ou affectant un territoire nerveux, mais

il ne faut accepter que sous bénéfice d'inventaire, comme relevant de l'intoxication héminthique les crises douloureuses, violentes signalées par Davaine et les vieux auteurs : le pithiatisme y est sans doute pour une grande part. Une même réserve est à faire au sujet des troubles sensitifs objectifs, d'ailleurs rarement signalés (hyperesthésie, hypoesthésie ou anesthésie).

Les *troubles moteurs* sont à la fois plus importants et plus facilement attribuables à l'intoxication. Ils sont caractérisés soit par des phénomènes convulsifs, soit par des troubles paralytiques.

Les manifestations d'ordre convulsif sont le propre de l'intoxication ascaridienne, elles peuvent revêtir divers aspects.

Ce sont souvent chez les jeunes enfants, les grandes *convulsions généralisées du type épileptiforme*, à tel point que l'intoxication vermineuse a été incriminée comme cause de l'épilepsie vraie, opinion qui ne trouve maintenant plus d'interprètes. Les manifestations épileptiformes de l'Ascaridiose s'observent chez de très jeunes sujets qui réagissent sous cette même forme convulsive à toutes les intoxications, et elles cessent après l'expulsion des parasites.

Certains petits malades réagissent sous forme de spasmes laryngés, d'autres présentent des tics qui cessent après l'absorption d'un vermifuge.

Les *phénomènes paralytiques* sont plus exceptionnels, ils affectent la forme monoplégique, hémiplégique ou même paralytique (Cobbold, Sottani, Fuller). Ce sont, dans ce cas des paralysies complètes, mais sans signes

d'*organicité* et essentiellement transitoires. Plus souvent, on observe de simples parésies.

Comme des troubles de même ordre s'observent dans la série animale et qu'ils affectent aussi parfois de jeunes enfants, il est difficile de les mettre sur le compte du Pithiatisme, qui peut intervenir plus tard, d'ailleurs, pour les entretenir ou les simuler.

Signalons enfin les cas de *Chorée* qui, incurables par tout autre traitement, ont cédé subitement à l'emploi de vermifuge (Raillet, Thèse).

Nous ne croyons pas, par contre, devoir retenir comme troubles d'intoxication vermineuse les cas de mutisme, de neurasthénie signalés par les auteurs. De même si les fous sont très fréquemment parasités, c'est là un phénomène secondaire relevant de leur démence elle-même (malpropreté, coprophagie et géophagie) et l'on ne peut pas considérer comme une cause ce qui n'est qu'un effet.

Les troubles du côté des *organes des sens* ont été signalés dans toutes les modalités de la sphère sensorielle, mais tandis que certaines manifestations (surdité, perversion du goût ou de l'odorat) sont très exceptionnelles, il importe de faire une place à part aux *troubles oculaires*.

L'appareil de la vision semble en effet un lieu d'élection pour les toxines ascaridiennes ; les troubles qu'elles provoquent à son niveau sont de divers ordres, soit isolés soit associés.

Le *strabisme* est noté dans de nombreuses observations d'infestation ascaridienne. Il en est de même de la *mydriase* déjà signalée comme un signe important d'helminthiase, par Davaine : Rampoldi a signalé (dès 1885)

deux observations d'asthénopie accommodative due à la présence d'*ascaris lombricoïdes*.

L'amblyopie, l'héméralopie et, dans certains cas, une amaurose transitoire ont pu être observées, cessant avec l'expulsion d'*ascaris*.

Mais nous ne pouvons retenir comme troubles toxiques les lésions visibles à l'ophtalmoscope telles que les hémorragies rétiniennees ; ce sont là des troubles d'ordre anémique que l'on observe parfois chez les sujets atteints d'Ankylostomose, mais non chez les porteurs d'*Ascaris*.

PSEUDO MÉNINGITE VERMINEUSE

Parmi toutes les manifestations nerveuses de l'*Ascariodiose*, il en est une qui, par son importance clinique, mérite une place à part, c'est la méningite.

Et d'abord, existe-t-il réellement des manifestations méningées dans l'helminthiase ? Celles-ci objectivement constatées, peuvent-elles être considérées comme des méningites ou des pseudo-méningites ? Telles sont les questions si souvent débattues depuis la communication initiale de Lebon, de Besançon, en 1835.

L'existence elle-même d'un syndrome méningé attribuable aux vers intestinaux a été souvent contestée, surtout au cours de ces dernières années. Associations fortuites, disaient les sceptiques ; l'helminthiase est si fréquente chez les enfants qu'on ne saurait s'étonner de la rencontrer chez des sujets atteints de toute autre affection plus ou moins latente qui, elle, donnerait lieu au méningisme. Par une sorte de réaction contre une pathogénie qui paraissait trop simpliste, on innocentait toujours les

vers intestinaux ; cependant les observations s'amoncelaient, de syndromes méningés manifestes guéris comme par enchantement par l'administration d'un vermifuge. Nous bornant aux études les plus récentes, nous ne ferons que mentionner les observations et études de Cavasu (1867), Bouchut (1869), Bozzolo (1879), et celles, moins anciennes, de Taillens (1906), Armand Delille (1907), Higgs (1908), Marfan (1909).

Au cours de ces dernières années, ce sont les publications italiennes de Mazuolli (1911) qui, chez un enfant, obtient la guérison d'un syndrome méningitique à allure grave par l'administration d'un vermifuge (expulsion de 50 ascaris) et surtout de Santarnecchi de Francony qui (en 1915) expose deux cas typiques de syndromes simulant la méningite tuberculeuse dûs, évidemment, à l'infestation ascaridienné.

Raillet, dans sa thèse si remarquable sur les vers intestinaux dans la pathologie infantile (Paris 1911) fait également une étude de ces manifestations « pseudo-méningitiques » mais il ne leur attribue pas une place aussi importante qu'il leur conviendrait, n'envisageant pas le rôle étiologique de l'intoxication par les produits vermineux.

Signalons enfin la « Revue générale de Girbal », de Marseille, parue tout récemment (25 mars 1922).

A la lumière de ces documents, nous envisagerons successivement l'étiologie, le tableau clinique et l'interprétation qu'il faut admettre de ces réactions méningitiques.

Au point de vue étiologique, la méningite vermineuse est due *presque* toujours aux *Ascaris* et, exceptionnellement aux *Oxyures*. Elle affecte *presque* exclusivement les

enfants et ce sont habituellement des sujets entachés de tares nerveuses héréditaires.

Cliniquement, il s'agit le plus souvent d'un enfant qui, depuis quelques semaines, présentait des prodromes faits d'amaigrissement, de malaises, troubles digestifs, nervosisme. Avec plus ou moins de brusquerie, s'installe ensuite un syndrome méningé typique avec céphalée, raideur de la nuque, Kernig, vomissements, souvent agitation extrême avec cris. On constate l'association de quelques troubles oculaires, souvent mydriase, parfois du myosis ; plus rarement du strabisme et de la photophobie. Lorsque ces manifestations s'observent, le tableau est tout à fait celui d'une méningite tuberculeuse et c'est à elle que l'on songe tout d'abord.

Cependant, la méningite vermineuse aurait parfois quelques signes propres. « Ce qui la caractérise, dit Girbal, c'est qu'elle évolue par *crises* subites, sans fièvre très élevée ni cri hydrencéphalique, que le strabisme y est rare, que le malade perd rarement son intelligence complètement, qu'il n'y a pas de coma et que dans l'intervalle des crises, la santé semble presque parfaite ». Ceci peut évidemment se voir dans des cas bien tranchés mais souvent le tableau clinique est réellement bien méningitique.

Quels renseignements peut-on attendre en pareil cas de la ponction lombaire ?

A ce sujet, les données sont contradictoires : Beaucoup d'observations sont antérieures à la découverte de Quincke et à son application clinique ; dans d'autres cas la ponction n'a pas été pratiquée alors qu'elle aurait dû l'être. Le plus souvent les résultats ont été négatifs « La ponction

lominaire, dit « Girbal » pourra indiquer une légère hypertension du liquide céphalo-rachidien, mais son examen sera caractéristique en ce que l'on constatera d'une façon presque constante son intégrité cytologique et chimique... Signalons cependant que Marfan et Babonneix ont trouvé dans le méningisme vermineux de plus ou moins discrètes réactions du liquide céphalo-rachidien ».

On conçoit que forts de ces données, la plupart des auteurs, tout en reconnaissant la réalité du syndrome clinique, aient nié la méningite et l'aient décrit sous le nom de « pseudo méningite vermineuse », terme encore employé par Girbal comme titre de sa très récente « Revue Générale. »

Est-ce bien là une pseudo-méningite ? Si l'on réserve le terme de méningite aux infections des méninges par un microbe présent dans leur séreuse, il ne s'agit pas, en effet d'une méningite, mais si l'on admet l'existence de *méningites toxiques* et si l'on se fonde sur la réaction lymphocytaire méningée possible, il faut reconnaître que ce sont bien là des méningites.

Une communication toute récente à l'Académie de MM. Guillaïn et Gardin (14 mars 1922) nous paraît, à ce sujet, mettre les choses au point. Sous le titre de « Contribution à l'étude des *Méningites* de l'helminthiase » les auteurs présentent un cas de méningite typique ayant simulé à s'y méprendre la méningite tuberculeuse attribuable à l'infestation par le *Tœnia solium*. Bien qu'il ne s'agisse pas ici de méningite ascaridienne, ce cas mérite toute notre considération, car les conclusions sont naturellement valables pour toutes les variétés de méningites vermineuses. Nous n'insisterons pas sur le syndrome clinique (jeune

femme de 19 ans — remarquons l'âge relativement avancé — présentant la plupart des signes d'une méningite tuberculeuse). Ce qui mérite de nous arrêter ce sont les résultats de la ponction lombaire : Le liquide céphalo-rachidien présente une albuminorrachie de 0,56 au rachialbuminomètre de Sicard, et l'examen à la cellule de Nageotte montre une réaction cytologique intense (386 éléments par millim. cube, dont 54 0/0 de polynucléaires). Le Wassermann fait avec le liquide est négatif.

Un traitement anthelminthique institué (6 grammes d'extrait de Fougère mâle, plus 60 centigrammes de Calomel) provoque l'expulsion d'un *Toenia solium* et, en même temps une sédation très marquée des troubles méningés. Les résultats de la Ponction lombaire traduisent aussi ce changement. On ne trouve plus que 73 éléments par millim. cube à l'examen cytologique.

Quelques jours après la guérison se confirme.

Les auteurs font suivre cette observation de considérations particulièrement intéressantes qui nous permettront de clore cette étude des méningites vermineuses en l'état actuel de nos connaissances.

« Les réactions méningées de l'helminthiase sont sans nul doute créées par les *toxines* vermineuses sur lesquelles nombre d'auteurs ont insisté. Ces toxines peuvent parvenir dans le liquide céphalo-rachidien par la voie des plexus choroïdes ou par toute autre voie sanguine, et sont capables, comme tous les poisons de déterminer des modifications circulatoires de la séreuse arachnoïdo-pié-mérienne, le passage de l'albumine, l'exode leucocytaire. »
On ne comprendrait pas pourquoi on refuserait à ces toxines vermineuses l'action pathologique que l'on recon-

naît aux toxines microbiennes les plus diverses, aux poisons exogènes tels que le plomb, l'oxyde de carbone, et aussi aux poisons endogènes. Nous ajouterons d'ailleurs que ces toxines vermineuses, par leur fixation sur le nevraxe ou les nerfs basilaires, peuvent, sans nul doute, ainsi que nous l'avons démontré avec Guy Laroche pour les toxines microbiennes, amener une symptomatologie très grave, même éventuellement mortelle.

« Il y a lieu de remarquer que les accidents méningés paraissent le plus souvent être créés par l'*Ascaris lombricoïdes* et les *Oxyures*. »

3° *Troubles respiratoires et circulatoires.*

A l'inverse de l'intoxication expérimentale massive et à action brutale, il ne semble pas que cliniquement, l'*Ascariodose* donne lieu à des troubles respiratoires marqués. La toux vermineuse semble bien être un phénomène réflexe ; les spasmes respiratoires sont à envisager avec les manifestations nerveuses, ils sont d'ailleurs très exceptionnels.

Peut-être observerait-on chez certains enfants porteurs d'*Ascaris* de légers troubles du rythme respiratoire (polypnées intermittentes) qui seraient attribuables pour Pupi à l'intoxication vermineuse. Ces troubles sans aucune gravité ne nous paraissent cependant nullement assimilables, malgré l'opinion de Simonin, aux troubles du rythme (Cheynes-Stockes) que l'on observe chez les animaux intoxiqués expérimentalement quelques minutes avant la mort.

Les troubles circulatoires sont également de peu d'im-

portance chez les porteurs d'helminthes. Il est permis de supposer une cause toxique à certains phénomènes tels que palpitations, réaction vaso-motrice anormale, quand ils s'accompagnent d'un abaissement notable de la tension. Un malade observé par Simonin (thèse, page 55) présentait un syndrome rappelant un peu le syndrome circulatoire de l'intoxication vermineuse expérimentale, mais ce sont là, il faut le reconnaître, des faits exceptionnels.

4° *Troubles sanguins et humoraux d'origine toxique.*

L'intoxication ascaridienne a peu d'action sur les *globules rouges*. Il existe bien chez les sujets infestés un état anémique, mais il n'est nullement comparable à celui que l'on observe chez les porteurs d'Ankylostomes ou même de trichocéphales. « On sait depuis longtemps, dit Guiart, que les porteurs d'Ascaris ont les yeux cernés, le teint plombé, la face et les muqueuses décolorées et on a constaté que les globules rouges sont généralement diminués de nombre. Mais comme il n'existe d'ordinaire que quelques ascaris dans l'intestin, il est rare que l'anémie soit bien intense. » De fait, Demme, François, ont publié des cas où une infestation par un grand nombre d'ascaris donnait lieu à une anémie assez intense, ce sont là de très rares exceptions.

Par contre, les *globules blancs* témoignent de façon évidente leur réaction contre les toxines ascaridiennes. Cette modification de la formule leucocytaire se résume dans une *eosinophilie*, mais ce trouble a une grande valeur, parce qu'il est à peu près constant et qu'il est le plus souvent assez marqué.

L'*éosinophilie* de l'Ascariodose est habituellement de l'ordre de 18 0/0. C'est par rapport aux autres éosinophilies vermineuses, une réaction de moyenne intensité ; nous voyons, en effet, dans le tableau comparatif dressé par Simonin, la filariose s'inscrire en tête avec une éosinophilie de 53 0/0.

L'*Oxyurose* donne une réaction très inférieure, égale habituellement à 11 0/0 mais éminemment variable.

Ce trouble de la formule leucocytaire a une signification diagnostique intéressante, mais c'est un signe secondaire dans l'Ascariodose où la présence d'œufs dans les selles est habituelle et pathognomonique. Sa valeur, en tant que manifestation d'intoxication ou plutôt de réaction du milieu sanguin ou une invasion toxique est très grande. Nous y reviendrons à propos de l'anaphylaxie vermineuse, car la pathogénie de l'éosinophilie est complexe et ce n'est que sous l'influence de certains toxiques qu'elle se produit. On ne peut cependant considérer cette réaction comme exclusivement d'ordre anaphylactique, car parfois il existe une éosinophilie, alors qu'on ne peut déceler aucune trace d'anticorps spécifique dans le sérum. Simonin émet l'opinion que « parmi les substances vermineuses susceptibles d'être résorbées, en dehors de celles qui jouent le rôle d'antigènes et suscitent l'élaboration d'anticorps, il en est d'autres tout à fait capables d'exercer indépendamment des premières, une action chimiotactique sur les leucocytes acidophiles. »

Dans le groupe des troubles humoraux d'origine ascario-toxique, nous rangerons certains œdèmes d'ailleurs exceptionnels, tels le cas de Wintrebert, caractérisé par un œdème dur de la face, des cuisses et de l'abdomen.

Mais ce sont là des manifestations tellement exceptionnelles dans l'ascaridiose, qu'elles ne méritent pas de nous arrêter plus longtemps.

5° *Troubles cutanés.*

L'urticaire, les eczémas, les érythèmes polymorphes ont été décrits comme des manifestations fréquentes de l'intoxication ascaridienne, plus rarement dans l'oxyurose.

Ce sont, évidemment, des troubles attribuables en première analyse à l'intoxication, mais ils nous paraissent traduire surtout, sous diverses formes, une anaphylaxie plus ou moins latente dans l'intervalle et c'est au chapitre de l'anaphylaxie ascaridienne que nous en ferons l'étude.

Il n'en n'est pas de même d'un trouble ou plutôt d'un accident qui met bien en évidence la toxicité propre, directe, des ascaris ; nous voulons parler du picotement nasal, du larmolement que provoquent chez les étudiants, au cours de la dissection d'*Ascaris*, les produits volatils qui se dégagent du liquide périentérique. Ces troubles s'observent avec plus d'intensité, donnant lieu à de la conjonctivite, si l'on porte la main aux yeux après avoir touché ces cadavres ascaridiens. Le fait qu'ils se produisent chez tous les expérimentateurs, même la première fois, permet également d'admettre qu'ils sont dûs à une toxicité immédiate, mais quand ces accidents se manifestent par une conjonctivite violente, de l'œdème, du coryza chez certains sujets, on doit admettre qu'il se surajoute alors à l'intoxication immédiate une réaction d'ordre anaphylactique.

6° *Troubles toxiques de la nutrition.*

Il ne semble pas que l'Ascaridiose ou l'oxyurose affectent particulièrement *l'état général* des sujets qui en sont atteints. Il est évident, cependant, que l'amaigrissement, le défaut de développement que l'on observe chez les sujets très parasités ne reconnaissent pas exclusivement une cause digestive et l'on est en droit d'incriminer de ces troubles, des glandes à sécrétion interne qui sont régulièrement, on pourrait dire électivement, lésées dans l'intoxication vermineuse chronique expérimentale.

L'ascaridiose a été parfois incriminée comme cause d'avortement ou agalactie ; il s'agit là, sans doute, de cas fortuits et l'on ne saurait attribuer ces troubles à la toxicité vermineuse. On sait avec quelle fréquence sont infestées les femmes enceintes, sans que leur grossesse en soit interrompue.

Existe-t-il enfin une fièvre vermineuse d'origine toxique ?

En fait, les cas d'état subfébrile prolongé chez des sujets porteurs de vers intestinaux sont fréquents, sans aller jusqu'au tableau clinique de la lombricose à toxine typhoïde, de Chauffard, très exceptionnelle, mais sachant maintenant, grâce surtout aux travaux de M. Guiart, le rôle actif des helminthes, les ascaris y compris, comme inoculateur des germes pathogènes, nous sommes portés à attribuer à une cause infectieuse ces poussées fébriles plutôt qu'à la résorption des produits toxiques.

CHAPITRE IV

Réactions humorales

Nous avons passé en revue, dans le chapitre précédent, les acquisitions récentes parmi les faits, paraissant relever de l'*intoxication vermineuse*, particulièrement en ce qui concerne l'infestation ascaridienne.

Cette action toxique, propre aux helminthes, est réelle, nous l'avons vu ; elle acquiert même parfois par ses déterminations une certaine spécificité attribuable à des poisons propres, d'ailleurs multiples et complexes.

Mais nous avons fait prévoir aussi que cette intoxication ne se présenterait jamais à l'état *pur* ou si l'on veut isolément, soit qu'on l'envisage au cours des faits cliniques, soit même qu'on la réalise expérimentalement.

L'organisme humain ou animal, ou plus exactement le milieu *humoral* réagit vivement à l'action des poisons vermineux et le départ est difficile à faire de ce qui revient à l'intoxication ou aux réactions humorales dans les diverses manifestations cliniques ou expérimentales de l'helminthiase.

Réactions immédiates du choc, *rapides* de l'accoutumance, *lentes* de la sensibilisation ; manifestations diverses de l'anaphylaxie, tels sont les phénomènes extrême-

ment importants dont nous allons maintenant aborder l'étude à la lumière des notions les plus récentes.

Aussi bien, est-ce là le domaine le plus vaste et peut-être le plus fertile parmi les acquisitions de ces dernières années dans l'helminthologie, comme dans la pathologie générale.

Suivant l'ordre chronologique, c'est-à-dire la succession régulière des divers phénomènes dans le temps, nous envisagerons :

- 1° Le choc immédiat ;
- 2° L'accoutumance rapide ;
- 3° La sensibilisation ;
- 4° L'anaphylaxie avec le choc anaphylactique.

Cet ordre nous paraît apporter plus de clarté dans l'étude de ces manifestations complexes qu'une nomenclature de noms et d'expériences, suivant un ordre historique qui nous ferait pénétrer dans la confusion des interprétations successives données par leurs auteurs.

1° *Le choc immédiat.*

Parmi les réactions violentes que provoque l'injection de toxines vermineuses dans les veines d'un animal en expérience, il est évident qu'une part importante revient au choc colloïdo-clasique. On serait tenté, en particulier, de lui attribuer les troubles circulatoires immédiats : *Hypotension brusque*, modifications du rythme cardiaque, si l'on ne savait depuis les expériences de Leroy que l'action hypotensive du liquide ascaridien persiste même après précipitation et filtration des matières protéïques qu'il renferme.

La notion du choc colloïdo-clasique est toute récente

et la plupart des expériences faites sur la toxicité des extraits vermineux, sont antérieures à elle. Il ne semble pas que les expérimentateurs les plus récents, à l'exception de Simonin et de Brinda, aient compté avec elle, car ils n'en font pas mention ; nous croyons devoir signaler ici son importance. Cela n'infirmé d'ailleurs nullement le pouvoir toxique des sucs vermineux qui se manifeste par des troubles que provoquent les injections intra-veineuses de dilutions à des taux infimes d'extraits privés d'albuminoïdes ou encore l'absorption de toxines par voie sous-cutanée.

Il faut bien dire aussi que le choc primitif est à peu près exclusivement du domaine de l'expérimentation dans l'ignorance absolue où nous sommes actuellement des troubles que peut occasionner la présence des larves d'ascaris dans le sang circulant. Dans l'ascaridiose ou l'oxyurose confirmées, les toxines sont absorbées à dose réfractée, par voie parentérale et ne sauraient donner lieu à un choc primaire comme leur irruption massive par voie intraveineuse.

Nous devons, enfin, établir une distinction entre le choc immédiat ou primaire, seul envisagé maintenant et le choc secondaire, dont les manifestations sont intimement liées à celles de l'anaphylaxie.

2° *L'accoutumance rapide.*

Divers auteurs, expérimentant avec des injections intra-veineuses de peptone (Schmidt-Mulheim) de propeptone (Gley et Le Bas) ou d'extraits d'organes (Roger et Josué, Gley et Champy, etc...) ont constaté qu'après une première injection de ces produits à l'animal, ils pouvaient,

au bout de quelques instants, en injecter de nouvelles doses considérables, sans voir apparaître les troubles qu'auraient provoqués ces doses injectées initialement. Le milieu humoral de l'animal en expérience s'était rapidement accoutumé aux albumines étrangères injectées ; ce phénomène a été décrit sous les noms de tachysynethie ou encore skeptophylaxie (ce dernier terme étant réservé surtout à l'anti-anaphylaxie).

Or, cette même accoutumance rapide s'observe également dans l'intoxication vermineuse comme l'ont montré les expériences de Simonin.

« Un suc ascaridien très actif, provenant du mélange des liquides coelomiques de plusieurs vers, introduit par voie veineuse tue en 3 ou 4 minutes un lapin de 2 kilos, à la dose de 1 cent. cube. Si l'on injecte dans la jugulaire d'un lapin une petite quantité (1 ou 2 cent. cubes) de ce liquide dilué au 1/20^e, on s'aperçoit que quelques minutes après, l'animal peut recevoir par la même voie, impunément, semble-t-il 5 à 10 cent. cubes de suc ascaridien pur, soit eu égard à son poids, une dose infiniment supérieure à la dose mortelle. »

Les expériences de Simonin lui ont permis de pénétrer plus à fond ces phénomènes et de faire les constatations suivantes :

A. — *Une fois l'animal protégé*, non seulement ne se manifestent plus les effets toxiques généraux du poison, mais encore *n'apparaissent plus les effets particuliers* qu'il détermine habituellement au niveau des divers appareils.

B. — Cette protection ne s'établit pas d'emblée, d'une

façon complète ; on peut en effet distinguer deux *phases* dans le développement de cette accoutumance rapide :

La première débute immédiatement après l'injection première. La protection est insuffisante pour empêcher l'apparition des phénomènes toxiques généraux, mais l'injection seconde provoquerait encore des troubles spéciaux dus au poison sur les appareils particulièrement sensibles à son action.

La deuxième lui fait suite et est caractérisée par l'immunité absolue du sujet à l'égard de l'injection seconde ; elle apparait 10 ou 15 minutes environ après l'injection première. Cet état s'accompagne d'une diminution considérable de la coagulabilité du sang.

Bien que la dose mortelle puisse être très largement dépassée, les doses ne peuvent pas être indéfiniment élevées ; à partir d'une certaine *limite*, l'animal peut mourir brusquement sans avoir, au préalable, manifesté des troubles quelconques.

D'autre part, l'immunité ainsi acquise n'est que très provisoire ; elle ne tient qu'à un état particulier de l'organisme. Les produits injectés dans l'organisme conservent leur toxicité qui, inefficace provisoirement, pourra agir dans la suite si le poison n'est pas éliminé avant que ne cesse la tachysynéthie ; les animaux en expérience peuvent mourir après un temps plus ou moins long, avec les lésions habituelles de l'intoxication vermineuse expérimentale.

Comme le fait remarquer Simonin, bien que latente, l'intoxication n'en n'existe pas moins et la tachysynéthie ne saurait être considérée comme un argument absolu en faveur de la pathogénie colloïdo-clasique des accidents pro-

voqués par les injections de liquides ascaridiens. Il est possible que la tachysynéthie supprime le choc; c'est même la seule façon logique de concevoir son rôle, mais elle ne supprime pas l'intoxication dont elle ne peut que retarder les effets.

Grâce à la tachysynéthie, on peut dissocier les manifestations dues au choc de celles attribuables à l'intoxication.

3° *La sensibilisation.*

Les toxines vermineuses, en leur qualité de substances étrangères peuvent, lorsqu'elles pénètrent dans l'organisme à dose minime, comme c'est le cas en pathologie humaine, dans l'Ascaridiose, agir à la façon d'antigènes et provoquer dans les humeurs l'apparition d'*anticorps* spécifiques.

Parmi ces anticorps, un certain nombre ont été mis en évidence, appartenant surtout par leurs propriétés aux groupes des *précipitines* et des *sensibilisatrices*.

A. — Tandis que diverses *précipitines* vermineuses ont été isolées (Isaac et Van den Velden, pour le Bothriocéphale, Fleig et Lisbonne pour l'Echinocoque, Weinberg pour les Douves), les auteurs sont muets quant à la précipitation des *Ascaris*; nulle raison pour qu'elle n'existe pas cependant, mais elle ne présenterait aucune sanction pratique, n'étant pas nécessaire pour permettre d'établir un diagnostic.

B. — Par contre, les travaux de Ghedini (1906), mettant en évidence l'existence de *sensibilisatrices* dans le sang des porteurs de kyste hydatique ont engagé divers auteurs à rechercher des sensibilisatrices dans la plupart des autres

helminthiases. Nous rappellerons surtout les travaux de Weinberg et Parvu (Réaction de Bordet Gengon dans les helminthiases). Ces auteurs ont pratiqué leur recherches sur 41 chevaux infestés de parasites divers, mais surtout d'*Ascaris mégalocéphala*.

Voici les résultats qu'ils ont obtenus :

1° La réaction de fixation du complément n'a donné de résultats négatifs que dans quelques cas où l'animal n'a été trouvé infesté que par un petit nombre de parasites

2° Dans 21 cas, la réaction a été très nette pour chaque variété de parasites trouvée à l'autopsie.

3° Dans certains cas, le sérum d'un cheval infesté seulement par les sclérostomes a également donné une réaction positive légère avec l'extrait d'*Ascaris* et celui d'Estres. Ainsi, les divers helminthes possèderaient à la fois un pouvoir sensibilisateur spécifique et la faculté d'élaborer des sensibilisatrices communes (ou de groupe).

A la suite de ses travaux personnels, Simonin a pensé pouvoir établir les règles suivantes :

1° Le parasitisme ne s'accompagne pas toujours ou ne s'accompagne pas à tout moment du passage de substances vermineuses dans l'organisme.

(Exemple de la toxicité hydatique *enclose*, suivant l'expression de Chauffard).

2° Bon nombre de discordances dans les résultats obtenus proviennent avant tout de l'insuffisance des techniques employées dans la recherche des sensibilisatrices.

Quoiqu'il en soit, parmi les réactions de fixation du complément, seule la *réaction de Weinberg*, appliquée au diagnostic du Kyste hydatique est entrée dans la pratique. Mentionnons simplement, à titre documentaire, la

Filario-réaction, récemment décrite par Béraud (Thèse d'Alger 1921), qui donnerait habituellement des résultats positifs dans l'infection filarienne. Or, l'on sait que les filaires sont, au point de vue parasitologique, des nématodes assez voisines des Ascaris.

Il est à remarquer, enfin, que la présence d'anticorps dans les sérums, n'implique pas forcément l'idée d'une protection de l'organisme contre les toxines qui l'ont provoquées. Shimamura et Fujii, ayant fait au cheval des injections répétées d'ascarone établissent que bien que le sang fut devenu riche en sensibilisatrices, l'immunité humorale faisait défaut.

4° *L'anaphylaxie.*

La découverte de l'Anaphylaxie est liée à l'étude des propriétés toxiques des extraits d'animaux inférieurs à l'égard de l'organisme des animaux supérieurs, et, à ce titre, son histoire intéresse la Pathologie vermineuse.

C'est en effet en expérimentant sur l'action toxique du poison des Actinées, que Charles Richet et Portier ont réussi à en extraire un poison particulier ; *la congestine* qui, injectée à petite dose à deux reprises à 22 jours d'intervalle produisait, la deuxième fois, la mort d'un chien vigoureux à peine incommodé au cours de la première injection d'une même dose. C'est là l'expérience initiale qui ouvrait la voie à l'étude de l'Anaphylaxie, en 1902. Richet d'ailleurs créait le terme en même temps qu'il constatait le fait.

L'année suivante, Arthus, de Lausanne, publiait le résultat de ses recherches sur l'hypersensibilité des lapins vis-à-vis du sérum de cheval — tandis que Von Pirquet et

Schick signalaient, en Allemagne, les premiers faits cliniques d'anaphylaxie.

Depuis, les travaux se sont multipliés : signalons parmi les plus importants au point de vue expérimental ceux de Rosenau et d'Anderson et de Ehrlich et Otto, la même année, en 1906.

Les publications cliniques sont actuellement innombrables.

L'étude de l'anaphylaxie vermineuse, pour être tard venue dans la pathologie générale, n'en n'a pas été pour cela négligée. Elle a donné lieu, récemment, à de nombreux travaux dont les premiers en date sont les expériences de Chauffard, Boidin et Laroche, sur l'anaphylaxie hydatique ; c'est d'ailleurs cette dernière variété qui a fait l'objet du plus grand nombre de recherches.

Nous nous limiterons ici à l'étude de l'anaphylaxie ascaridienne, la mieux connue d'ailleurs après l'anaphylaxie echinococcique. La plupart des recherches ont été faites dans le laboratoire de Weinberg à l'Institut Pasteur.

Ugo Mello (1911), ayant observé une chienne porteur d'*Ascaris* dont le lait était toxique pour ses petits chiens également infestés et non pour d'autres, se livra à diverses expériences sur des cobayes.

Il injecta des cobayes avec du sérum de chevaux porteurs d'un grand nombre d'*Ascaris*. Quelques jours après, il les éprouva avec quelques gouttes d'extrait d'*Ascaris* injectées dans le péritoine ; les cobayes présentèrent des réactions nerveuses et circulatoires si intenses que 9 sur 13 moururent dans les 24 heures qui suivirent la deuxième injection « déchainante ».

2° Il sensibilisa 18 cobayes avec une injection sous-

cutanée d'extrait d'*Ascaris* (2 cent. cubes) puis, 18 jours après, injecta par voie intra-veineuse une dose 10 fois plus faible du même extrait, soit 0 cent. cube 2 ; 11 cobayes (sur 18) moururent en quelques minutes.

En 1913, *Weinberg et Julien* rapportaient les résultats encore plus saisissants d'expériences faites involontairement sur le cheval (3 cas mortels) :

« L'un de nous, disaient-ils, avait besoin de provoquer l'œdème des paupières chez un certain nombre de chevaux. Dans ce but, il leur a instillé dans l'œil $\frac{1}{2}$ à 1 cent. cube de liquide périentérique dilué au quart. Un cheval très vigoureux et paraissant en bon état de santé, a présenté au bout de 10 minutes la réaction oculaire caractéristique, puis cinq minutes après, il s'affaissa brusquement et mourut après s'être débattu quelques instants. Ayant fait deux autres observations analogues, les auteurs en sont venus à penser que si la même dose de toxine, également appliquée en instillation ne produisait sur d'autres chevaux que des accidents locaux très bénins d'irritation, il fallait admettre une cause anaphylactique pour les accidents mortels, d'ailleurs exceptionnels. On n'a pas constaté la présence d'*Ascaris* dans l'intestin des chevaux morts de cette façon, mais les auteurs pensent qu'il s'agit là de chevaux ayant été sensibilisés antérieurement par des *Ascaris* dont ils se sont débarrassés depuis. »

Deux vétérinaires américains Van Es et Schalk (1918), dans une étude sur la nature anaphylactique de l'intoxication parasitaire, rapportent, à côté de cas d'intoxication primitive, diverses observations d'anaphylaxie ascari-dienne chez le cheval dont un cas d'anaphylaxie mortelle ;

par contre leurs injections de toxascaris et de belascaris au chien, faites, il est vrai, avec une technique peu rigoureuse, donnent des résultats assez contradictoires.

Les expériences de Simonin sur l'anaphylaxie ont porté surtout sur l'Echinococcose et le Tœniasis, mais il a aussi réalisé des *chocs* anaphylactiques avec le liquide péritérique d'ascaris mégalocephala en injections intra-cardiaques de liquide dilué à 1/20 chez des cobayes sensibilisés.

Ses expériences l'ont amené à admettre l'existence d'une anaphylaxie vermineuse de groupe.

Nous voyons ainsi que l'anaphylaxie vermineuse et plus spécialement celle produite par les toxines ascariennes est prouvée surabondamment par l'expérimentation. Revenant dans le domaine de la clinique, nous allons pouvoir retrouver diverses manifestations qui peuvent, ou plutôt qui doivent, être interprétées comme d'ordre anaphylactique.

Contrairement à ce que l'on observe avec le kyste hydatique qui, soit spontanément, par rupture, soit sous l'influence d'une intervention ou d'une ponction mettent en liberté brusquement de grandes quantités de toxique, l'Ascariidiose ne donne pas lieu à des *chocs anaphylactiques violents*, mais un observateur minutieux retrouvera la marque de l'anaphylaxie dans diverses manifestations sanguines, cutanées ou nerveuses.

1° Manifestations sanguines.

Ce n'est pas par les signes hématologiques de la crise hémoclasique typique que se manifestera l'anaphylaxie ascariidienne, sauf dans des conditions expérimentales :

sans doute l'absorption brusque de toxines peut-elle donner lieu à une crise légère. Il est difficile d'observer d'assez près ces malades pour surprendre le choc, mais ce que l'on observera, ce sont des stigmates qui peuvent être mis en partie sur le compte d'une anaphylaxie légère et en quelque sorte chronique ; l'éosinophilie habituellement constatée chez les porteurs d'*Ascaris* et souvent à un taux assez élevé a été considérée par Demescre Em. Paulian (Biologie 1915) comme un témoignage de l'origine anaphylactique des troubles nerveux helminthiasiques et il semble bien qu'il faille en faire un signe de réaction anaphylactique du sang plutôt que d'intoxication, bien que les toxines soient capables de la réaliser à un degré moindre, il est vrai.

2° *Manifestations cutanées.*

Ce sont des manifestations fugaces que l'on observe à un moindre degré dans l'ascaridiose que dans l'intoxication hydatique ou trichinienne mais qui n'en n'existent pas moins.

L'*urticaire* a été signalée par St. Avit et par M. Guiart, dans l'ascaridiose ; la disparition des manifestations urticariennes après l'expulsion des *Ascaris*, signalait l'origine vermineuse de ces troubles.

M. Guiart a vu également des *eczémas* guérir à la suite d'expulsion d'*Ascaris* et l'on sait combien l'on tend actuellement à ranger urticaire et eczéma dans les manifestations anaphylactiques. Il en est de même de certains prurits éprouvés par les sujets porteurs de vers.

Nous l'avons signalé au cours de l'étude des manifestations toxiques, le fait que les expérimentateurs qui dissè-

quent les ascaris ne sont pas également incommodés par l'inhalation des produits volatils est également en faveur du rôle de l'anaphylaxie dans ces troubles ; l'intoxication est évidente mais c'est l'anaphylaxie qui, dans ce cas, rend compte des réactions beaucoup plus violentes présentées par certaines personnes, quand plusieurs sont exposées aux mêmes inhalations.

3° *Manifestations nerveuses.*

Ici, en ce qui concerne l'ascaridiose, nous sommes dans un domaine plus hypothétique. Demescre-Paulian a voulu mettre sur le compte de l'anaphylaxie les troubles nerveux de l'helminthiase. Peut-être jouent-ils, en effet, un rôle dont nous ignorons encore l'importance, mais nous savons que les toxines ascaridiennes sont capables de provoquer ces troubles par leurs propres moyens et en ce qui concerne l'ascaridiose, le rôle de l'anaphylaxie paraît ici très limité.

CONCLUSIONS

I. — Les travaux et les découvertes d'ordre expérimental réalisés au cours de ces dernières années (depuis 1910 jusqu'à aujourd'hui) ont modifié les conceptions un peu archaïques qui avaient cours au sujet de l'ascaridiose.

Ces notions biologiques nouvelles portent sur trois domaines différents : 1° L'étude du développement du parasite ; 2° Celle de son action toxique ; 3° Celle des réactions humorales qu'il détermine dans l'organisme de son hôte.

II. — A la conception ancienne du développement total de la larve d'*Ascaris* dans l'intestin de son hôte, où elle éclot, est venue se substituer la notion du cycle interne de la larve dans l'organisme de son hôte.

Ce sont les constatations initiales de l'Anglais Stewart (1916) et les travaux confirmatifs et complémentaires de Fülleborn, de Ransom, de Yoshida et de leurs collaborateurs qui ont mis en évidence, *expérimentalement chez l'animal*, la réalité de ce cycle.

Ces auteurs ont montré par des infestations expérimentales suivies d'examen anatomopathologiques (principalement chez le rat et le cobaye) que l'œuf d'*ascaris* ingéré

à l'état de maturité embryonnaire, donne naissance dans la lumière intestinale à une larve qui, immédiatement, s'engage dans l'épaisseur de la paroi intestinale, gagne les vaisseaux lymphatiques de l'intestin, les ganglions mésentériques, et peut ensuite pénétrer plus profondément dans l'organisme de l'hôte par trois voies :

- 1° La voie veineuse Porte ;
- 2° La circulation lymphatique centrale ;
- 3° La voie des séreuses (péritonéales et pleurales).

Contrairement à la conception d'Yoshida, qui admet la migration des larves à travers les séreuses et les tissus eux-mêmes, la larve les perforant par ses propres moyens, les expériences de Ramson montrent que, au moins dans les conditions habituelles, les larves suivent la voie circulatoire sanguine ou lymphatique, la circulation porte les conduit au foie dont elles traversent le parenchyme et de là au cœur droit et au *poumon*. C'est vers ce dernier organe, que de toute façon, les larves se dirigent comme si elles étaient particulièrement avides de sang oxygéné.

Après un stage pulmonaire, les larves qui, au cours de leur cycle de quelques jours, se sont considérablement développées, regagnent à travers les voies aériennes le tube digestif où elles achèvent leur croissance jusqu'au stade adulte.

Certaines d'entre elles, arrêtées dans leur progression par un développement trop rapide, restent ou meurent au sein des tissus qu'elles traversent ; d'autres, par un processus inverse, insuffisamment développées, passent à travers le poumon de la petite circulation dans la circulation périphérique et peuvent aussi mourir loin du tube digestif.

Mais ce sont là des constatations expérimentales réalisées par l'infestation d'hôtes non habituellement parasités par les *Ascaris* et il est probable que ces « accidents » de migration ne se produisent pas chez l'hôte normal.

Bien que la réalité de ce cycle interne n'ait pas encore été vérifiée chez l'homme et qu'aucun trouble pathologique connu semble en témoigner, il est logique d'admettre qu'il se passe ainsi, car cette migration sanguine paraît être une nécessité dans le développement des larves de nématodes.

III. — La toxicité des *Ascaris* ou plutôt des produits ascaridiens obtenus par expression (liquide péri-entérique) ou par macération est prouvée par de nombreuses expériences. Les poisons émis se montrent actifs, surtout quand ils sont fraîchement préparés et donnent lieu à des troubles plus ou moins intenses, suivant la quantité et surtout la voie d'introduction (injections sous-cutanées, intra-péritonéales, intra-veineuses).

Les manifestations toxiques, étudiées par divers auteurs (Weinberg, Brinda, Simonin) avec une technique rigoureusement scientifique, s'exercent avec une électivité spéciale :

1° Sur le système nerveux : convulsions, paralysies ;

2° Sur le système circulatoire : abaissement de tension, rapidité extrême coïncidant avec de la bradycardie.

3° Sur la respiration : type périodique, Cheyne Stokes, mais elles affectent plus ou moins tous les appareils. La mort est souvent rapide.

Certains troubles cliniques, surtout d'ordre nerveux

(méningites vermineuses) paraissent relever d'une pathologie toxique.

IV. — La présence des *Ascaris* dans l'organisme ou même dans l'intestin de leur hôte, se traduit chez ce dernier par diverses réactions humorales. Elle donne lieu à des phénomènes de choc (expérimentalement) d'accoutumance rapide, de sensibilisation (réaction de fixation du complément) et surtout d'anaphylaxie, dont on peut retrouver les manifestations plus ou moins larvées en clinique (éosinophilie, urticaire, etc...) Cette sanction humorale prouve surabondamment que l'organisme n'est pas indifférent à l'infestation ascaridienne.

VU :

Le Président de thèse,
MOREL.

VU :

Le Doyen,
J. LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 31 mai 1922.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

N.-B. — Nous ne faisons état ici que des travaux parus à partir de 1910. Parmi les travaux mentionnés, l'on trouvera dans quelques-uns d'entre eux, marqués par une astérisque, une bibliographie plus ou moins complète des travaux publiés *antérieurement à 1910* pour chacune des questions envisagées.

1. BEDSON (S. Philipps). — Lésions des organes à sécrétion interne dans l'intoxication vermineuse (Ann. Inst. Pasteur, T. XXVII, 1913, pages 682 à 699).
2. BÉRAUD (M.). — La Filario-Réaction (Thèse d'Alger, 1921).
3. BODIN et GUY LAROCHE. — La toxicité hydatique. Toxicité directe et anaphylaxie (*Presse Méd.*, 4 mai 1910, n° 36, pages 329-331).
4. BRINDA (de Turin). — Contribution à la connaissance de la toxicité des *Ascaris Lumbricoïdes*. — (*Archives de Médecine des Enfants*, octobre 1914).
5. CHATELIN (Ch.). — Lombrics constatés par la palpation d'une hernie inguinale chez un enfant (*La Clinique Infantile*, 15 oct. 1910, n° 20, page 616).
6. ES (L. Van) et SCHALK (A.-F.). — Sur la nature anaphylactique de l'intoxication parasitaire (Ann. Inst. Pasteur, T. XXXII, n° 7, juillet 1918, pages 310-362).
7. FLURY (Ferd.). — Beitrage zur Chemie und Toxicologie der Ascariden (*Arch. für experiment. Pathol.-Leipzig*, T. LXXIII, 1913, pages 164-213).

8. FÜLLEBORN (F.). — Untersuchungen über den Infektionsweg bei strongyloïdes und Ankylostomum und die Biologie dieser Parasiten-Beihefte (5). Archiv. für Schiffs-und Tropen Hygien-Leipzig, juin 1914, p. 26-80.
9. FÜLLEBORN (F.). — Ueber die Anpassung der Nematoden an den Parasitismus und die den Infektionsweg bei Ascaris und anderen Fadenwürmern des Menschen. Archiv. f. Schiffs-u-Tropen-hyg., path. u. therap. exot. Krankheiten, Leipzig, novembre 1920, pages 340-347.
10. FÜLLEBORN (F.). — Ueber Askariden-larven ungehien Vorläufige Mitteilung. Arch. f. Schiffs-u-Tropen. Hyg. Leipzig, 1921.
11. FÜLLEBORN et SCHILLING-TORGAU. — Untersuchungen über den Infektionsweg bei Strongyloïdes und Ankylostomum. Arch. F. Schiffs-u-Tropen, Hyg. Leipzig, septembre 1911, pages 569-571.
12. GALLI-VALÉRIO (B.). — L'état actuel de nos connaissances sur le rôle pathogène des Helminthes (Central bibl. Bakt. Iéna, Abt I, T. LXI. Refrate 1914, pages 97-115).
13. GARIN (Ch.). — Recherches helminthologiques à l'hôpital Sadiki (*Progrès médical* 1912, p. 95).
14. GARIN (Ch.). — Recherches physiologiques sur la fixation et le mode de nutrition de quelques nématodes (Thèse de Doctorat ès-sciences, Lyon, 1913).
15. GHEDINI et ZAMORANI. — Versuche über den durch helminthische produkte hervorgerufene Anaphylaxie. (Cent. bill. f. Bakt Iéna I. Origin. T. LV, 1910, p. 49-53).
16. GIRBAL. — Les pseudo-méningites vermineuses de l'Enfant. (*Gazette des Hôpitaux*, 25 mars 1922).
17. GUIART (J.). — Les Parasites Inoculateurs de Maladies. (Paris, Flammarion, 1911).
18. GUIART (J.). — Biologie et rôle pathogène des Parasites (In-traité de pathologie générale de Bouchard et Roger. Paris, Masson, 1914, t. II, p. 839-973).

19. GUIART (J.). — Précis de Parasitologie (Collect. Gilbert et Fournier-Baillère 1922).
20. GUILLAIN (Georges) et CH. GARDIN. — Contribution à l'étude des Méningites de l'Helminthiase (Communication à l'Acad. de Méd. le 14 mars 1922. *Bull. Acad.*, p. 308.
21. HALL (M.-C.). — La nourriture des vers intestinaux (*Th. Journal Of The Ann. Med. Associat.* T. LXVIII, 1917, page 772).
22. HENRY et CIUCA. — Essais d'anaphylaxie à l'aide de produits parasitaires (C. R. soc. biol. T. LXXII 1912, pages 983-984).
23. KAISER. — L'Ascariidiose des voies biliaires (Berliner Klinich. Wochenschrift n° 35, 29 août 1921).
24. LEROY (Al.). — Sur la toxicité d'un liquide péri-entérique d'*Ascaris mégalocéphala* (Arch. internationales de Physiologie), Liège, vol. IX (mars-juillet 1910, pages 276-282).
25. LOOS (A.). — The Anatomy and Life History of *Ankylostoma duodénale* (Records of the school of médecine, Le Caire 1911).
26. MELLO (Ugo). — Recherches sur l'Anaphylaxie avec des produits d'origine vermineuse (C. R. Soc. Biologie, T. LXXI, 1911, pages 239-241).
27. MIYOGAWA-YONÉJI. — Ueber den Wan derungsoweg der *Ankylostoma duodénale* innerhalb des wirtes bie oralinfektion und über ihren Hautinfektions modus. Mitt an den. Med. Fak. den Kais. Univers zu Tokyo, 28 mai 1916, pages 411-452.
28. MOURIQUAND et BERTOYE. — Trichocéphalose à forme chlorotique grave (associée à l'ascariidiose), *Paris Médical* (20 déc. 1919).
29. NEVEU LEMAIRE. — Infections parasitaires (partiel) dans Collection Sergent 1922.

30. PAULIAN (Demescrè E.). — Origine anaphylactique des troubles nerveux produits par les vers intestinaux (Soc. de Biologie, 6 mars 1915 ; *Presse Médicale*, 18 mars 1915).
31. RACHMANOW (A.). — Lésions du système nerveux dans l'intoxication vermineuse (Ann. Inst. Pasteur, T. XXVIII, 1914, n° 2, pages 181-193).
32. RAILLET (Georges). — Les vers intestinaux dans la Pathologie infantile. (Thèse de Paris 1910-1911, n° 324).
- * 33. — RANSOM (B.-H.) et CRAM (Eloïse B.) — The course of migration of ascaris larve from the intestine to the lungs. (In Proc. Ann. Soc. Zool. 18°. — Ann. Meet. Chicago, déc. 1920. Anat. Rec. Philadelphia, janvier 1921. The american journ. of tropical medecine. Vol. I, n° 3, mai 1921.
34. RANSOM (B.-H.) et FOSTER (W.-D.). — Observations on the life history of *Ascaris lumbricoïdes*. Bull. 817. U. S. Dept. agric. Washington, 12 mai 1920.
35. ROUILLARD (J.). — Les Toxines vermineuses. (*Presse Méd.*, 1921, n° 29).
36. SABRAZÈS, PARCELIER et H. BONNNIER. — Lombricose du Canal de Wirsung, pancréatites hémorragiques (Réunion biologique de Bordeaux, 17 janvier 1922).
37. SHIMAMURA et FRIJII. — Ueber das Askaron, einen toxischen Bestandteil der Helminthen, besonders der Ascariden, und seines biologische Wirkung (*Journ. of Collège Agricult. truper. University Tokyo*. T. III, 1917, pages 189-258). Analyse dans : *Journ. de Physiol. et de Pathologie générale*. T. XVIII, 1919, n° 2, p. 385.
- * 38. SIMONIN (P.-M.-G.). — Introduction à l'étude des toxines vermineuses (Etude clinique. Pathologie expérimentale). Thèse de Nancy 1919-1920, n° 125.
39. STEWART (F.-H.). — On the development of ascaris lumbricoïdes Lin and *Ascaris suilla* Duj. in theratand

- mouse. Parasitology. Cambridge, février 1917, pages 213-227.
40. STEWART (F.-H.). — On the life history of ascaris lumbri-
coïdes. L. Parasitology Cambridge, 14 mars 1921,
pages 37-47.
41. WEIL (P. Emile) et G. BOYÉ : Action des extraits d'*Ascaris*
equorum sur la coagulation du sang du lapin (C. R.
soc. Biologie. T. LXIX, 1910, pages 284-285.
- * 42. WEINBERG. — Toxines vermineuses.
Congrès international de pathologie comparée, Paris,
17-23 octobre 1912 (C. R. 1914). *Bulletin de l'Institut*
Pasteur, Tome X, 1912 : n° 22, pages 969 à 977 ; n° 23,
pages 1017 à 1026 ; n° 24, pages 1065 à 1072.
43. WEINBERG et CIUCA. — Recherches sur l'Anaphylaxie hyda-
tique expérimentale (C. R. Soc. de Biol. T. LXXIV,
1913, pages 958-960 ; 987-990 ; 1318-1320.
44. WEINBERG et JULIEN (A.). — Accidents mortels observés chez
le cheval à la suite de l'instillation de toxine ascari-
dienne (C. R. Soc. Biol. T. LXXIV, 1913, pages 1262-63.
45. — WEINBERG et SEGUIN (P.). — Recherches biologiques sur
l'eosinophilie (Ann. Inst. Pasteur. T. XXVIII, 1914,
n° 5, pages 470-508.
46. YOSHIDA SADAÔ. — On the migrating course of ascarid lar-
vae in the body of the host. Jide Parasitol, Urbana
T. III, sept. 1919, pages 19 à 27.
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.	5
CHAPITRE PREMIER. — Les " Migrations larvaires " de l'Ascaris dans l'organisme de son hôte.	11
CHAPITRE II. — Les notions nouvelles sur la biologie de l'Ascaris adulte (<i>Ascaris lombricoides</i>).	33
CHAPITRE III. — Action toxique	44
CHAPITRE IV. — Réactions humorales	82
Conclusions	95
Bibliographie	99
